

**Untersuchungen über den Abbau
von Digitoxin nach intravenöser Applikation
beim Rind unter Berücksichtigung
der Konzentration im Plasma
und der Herzfrequenz**

Alfons Weißmüller

1902



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klauentiere)
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. G. Dirksen

und

dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
Geschf. Dir.: Prof. Dr. W. Braun

Untersuchungen über den Abbau von Digitoxin nach
intravenöser Applikation beim Rind unter Berücksichtigung
der Konzentration im Plasma und der
Herzfrequenz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Alfons Weißmüller
aus Haag

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:..... Prof. Dr. G. Terplan
Referent:..... Prof. Dr. G. Dirksen
Korreferent:..... Prof. Dr. A. Petter

26. Februar 1982
Tag der Promotion:.....



MEINEN ELTERN

E I N L E I T U N G	1
L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T	3
KURZE ÜBERSICHT ÜBER DIE CHEMIE DER HERZ- GLYKOSIDE	3
ERLÄUTERUNGEN ZUR PHARMAKODYNAMIK DES DIGITOXINS	4
Die Wirkung von Digitoxin am Herzmuskel	4
Besonderheiten der Wirkung von Digitoxin an isolierten Herzmuskelzellen des Rindes	6
ZUR PHARMAKOKINETIK DES DIGITOXINS	6
Die Resorption	6
Die Plasmaeiweißbindung	7
Die Verteilung im Organismus	8
Die Metabolisierung	10
Die Elimination	11
Eliminationsgeschwindigkeit und Kumulation	13
Plasmaspiegel und Wirkung	14
Digitoxindosierung in Bezug zu Körpergewicht und Alter	15
BISHERIGE ANGABEN ZUR DOSIERUNG DES DIGITOXINS BEIM HAUSTIER	16

ZUR VERTRÄGLICHKEIT DES DIGITOXINS UNTER VERSCHIEDENEN BEDINGUNGEN	17
Digitoxinverträglichkeit bei Niereninsuffizienz	17
Digitoxinverträglichkeit bei Leberinsuffizienz	19
Wechselwirkung des Digitoxins mit verschiedenen Arzneimitteln	19
- Beeinflussung der Pharmakodynamik	20
- Beeinflussung der Pharmakokinetik	21
Beeinflussung der Digitoxinwirkung durch bestimmte Stoffwechselsituationen	22
ERSCHEINUNGEN EINER DIGITALISINTOXIKATION	23
METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES DIGITOXIN-BLUTSPIEGELS	24
Der Radioimmunassay (RIA)	24
Der ⁸⁶ Rubidium-Erythrozyten-Assay	26
Der Enzymimmunoassay	26
Vergleich der beschriebenen Bestimmungsmethoden für Digitoxin	27
E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N	28
MATERIAL UND METHODE	28
Versuchstiere	28
Technik der Digitoxin-Bestimmung	30
Versuchsanordnung	33

ERGEBNISSE	34
Ergebnisse eines Versuchs am erwachsenen Rind mit einer bislang zur Therapie empfohlenen Digitoxindosis von 1,1 mg/Tier (Versuch A)	34
Ergebnisse von drei Versuchen an erwachsenen Rindern mit einmaliger intravenöser Applikation von je 11 mg Digitoxin/Tier (Versuchsreihe B)	35
Ergebnisse von neun Versuchen an erwachsenen Rindern mit einmaliger intravenöser Applikation von je 20 mg Digitoxin/Tier (Versuchsreihe C)	39
Ergebnisse von zwei Versuchen an erwachsenen Rindern mit mehrfacher intravenöser Applikation von je 20 mg Digitoxin/Tier an fünf aufeinander folgenden Tagen (Versuchsreihe D)	44
Ergebnis eines Versuchs am erwachsenen Rind mit zweimaliger intravenöser Applikation von je 20 mg Digitoxin im Abstand von sechs Stunden (Versuch D)	48
D I S K U S S I O N	51
Z U S A M M E N F A S S U N G	56
S U M M A R Y	59
L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	61
L E B E N S L A U F	79

EINLEITUNG

Bei der Behandlung der Herzmuskelinsuffizienz stehen nach allgemeiner Auffassung Digitalisglykoside an erster Stelle. Die Anfänge dieser Therapie gehen bekanntlich auf den schottischen Arzt WILLIAM WITHERING (1785) zurück, der 1775 ein Rezept entdeckte, das mit gutem Erfolg bei Wassersucht angewandt wurde. Unter den zwanzig darin aufgeführten und von ihm geprüften Kräutern fand er den bis dahin unbekannten roten Fingerhut, *Digitalis purpurea*.

Die Aufklärung der chemischen Struktur und die Isolierung der wirksamen Digitalisstoffe, der Glykoside, erfolgte jedoch erst 100 Jahre später.

Die Herzglykoside, unter ihnen Digitoxin, das man aus *Digitalis purpurea* gewinnt, werden seither bei Mensch und Tier therapeutisch eingesetzt; beim Tier auch, um damit Erkenntnisse für die Dosierung beim Menschen zu erlangen. Hier sind jedoch insofern Einschränkungen zu machen (RIETBROCK, 1979), als Tiere zum Teil andere pharmakokinetische Eigenheiten aufweisen als der Mensch.

Für die Digitoxintherapie beim Rind werden in der deutschsprachigen Literatur weitgehend übereinstimmende Dosierungsrichtlinien angegeben. So werden bei EIKMEIER (1970) und GRÜNDER (1978) die intravenöse oder intramuskuläre Applikation von 10 ml Digitalislösung der Wirtschaftsge-nossenschaft deutscher Tierärzte (was der Menge von 1,1 mg Digitoxin entspricht) empfohlen.

Von ROSSOF (1974) wird eine Anfangsdosis von 5 bis 10 mg Digitoxin pro Rind genannt, wobei diese Menge in mehrere Fraktionen aufzuteilen und in etwa 6stündigen Abständen intramuskulär zu applizieren sei. Zur weiteren Therapie werden jeweils 2 mg Digitoxin i.m. pro Tag als sogenannte Erhaltungsdosen empfohlen.

DAVIS und GARB (1963) berichten über die Anwendung einer solchen Dosierung bei einem Rind mit Herzmuskelinsuffizienz.

Für andere Tierarten werden folgende Digitoxindosen (mg/kg Körpergewicht pro Tag) angeführt: 0,022 bis 0,3 Hund, 0,15 Katze und 0,03 bis 0,06 Pferd.

Voranstehende Angaben zeigen, daß die Dosierungsangaben für die verschiedenen Haustierarten, darunter das Rind, erheblich voneinander abweichen. Zudem ist das Fehlen von neueren Untersuchungen zu diesem Thema beim Rind offensichtlich, was wegen der relativ späten Entwicklung von geeigneten Bestimmungsmethoden - die zudem recht teuer sind - verständlich ist.

Zielsetzung dieser Arbeit soll es sein, diejenige Digitoxindosis beim Rind zu ermitteln, die einen wirk-samen Blutspiegel mit ausreichendem kardialen Effekt erwarten läßt. Der kardiale Effekt wird hierbei aus-kultatorisch und der Blutspiegel mittels Radioimmun-assay (RIA) überprüft.

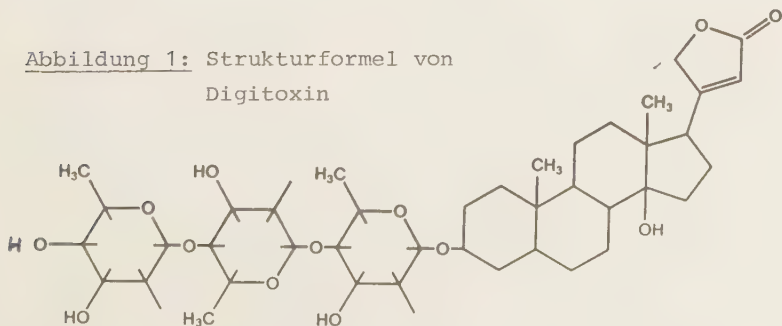
LITERATURÜBERSICHT

KURZE ÜBERSICHT ÜBER DIE CHEMIE DER HERZGLYKOSIDE

Alle Substanzen, die als "Herzglykoside" bezeichnet werden, haben einen charakteristischen chemischen Aufbau: eine Steroidstruktur mit ungesättigtem, 5- oder 6gliedrigem Laktonring und ätherartig gebundenen Zuckermolekülen (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1976). Bei den meisten Glykosiden kommt es bereits bei deren Reinigung zum Abspalten des endständigen Zuckers; so wird etwa im Falle des Digitoxins aus dem ursprünglichen genuinen Purpureaglykosid A das stabile Glykosid, wie es als Reinsubstanz im Handel erhältlich ist (FORTH und Mitarb., 1977).

Für die pharmakokinetischen Eigenschaften sind vor allem die verschiedenen Substituenten am Grundgerüst verantwortlich: so sitzt etwa am C_{12} -Atom beim Digoxin eine OH-Gruppe, während beim Digitoxin an dieser Stelle ein H-Atom eingefügt ist. Digoxin ist deshalb stark polar, Digitoxin äußerst apolar und damit in hohem Maße lipidlöslich; dies führt unter anderem zu einer nahezu hundertprozentigen Resorption aus dem Darm und zu einer hohen Bindung an Plasmaproteine im Blut.

Abbildung 1: Strukturformel von
Digitoxin



Digitoxin ist ein weißes oder fast weißes Pulver, praktisch unlöslich in Wasser, schwer löslich in Äthanol oder Methanol, wenig löslich in Chloroform, leicht löslich jedoch in einer Mischung von gleichen Volumenteilen Chloroform und Methanol (EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH, 1974). Von BEIERSDORF (1981) wird auch 1,2 Propylenglykol als Lösungsmittel genannt.

ERLÄUTERUNGEN ZUR PHARMAKODYNAMIK DES DIGITOXINS

Die Wirkung von Digitoxin am Herzmuskel

Die Herzglykoside besitzen vier klassische Wirkungsmechanismen (JAHRMÄRKER, 1972):

- Steigerung der myokardialen Kontraktionskraft
(= positive Inotropie)
- Senkung der Herzfrequenz (= negative Chronotropie)
- Verlängerung der Erregungsleitung zwischen Vorhof und Kammer (= negative Dromotropie)
- Zunahme der Reizbildung (= positive Bathmotropie)

Da dieser Themenbereich in der einschlägigen Literatur sehr umfangreich abgehandelt wird, und dessen Berücksichtigung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, möchte ich nur auf das hierfür wesentliche eingehen.

Die Hauptwirkung der Herzglykoside besteht in der Förderung der Kontraktionskraft des Herzmuskels. Dieser positiv inotrope Effekt läßt sich sowohl in vivo als auch am isolierten Herzgewebe in vitro nachweisen.

Zwar fällt die Steigerung der Kontraktionskraft bei einem

insuffizienten Muskel deutlicher aus als an einem gut kontrahierbaren, die positive Inotropie ist jedoch entgegen früheren Vorstellungen auch am gesunden Probanden nachweisbar (PETERS, 1980a; HAASIS, 1981). Unter Digitoxinwirkung ist deshalb in jedem Fall bei der Auskultation des Herzens eine Intensivierung des Herzschlages feststellbar.

Der positive inotrope Effekt beeinflusst ein insuffizientes Herz wie folgt: Die Herzkammern werden besser entleert und das Herz wird durch die verstärkte Kontraktion kleiner. Dieser rein muskuläre Effekt wird weiter durch die Abnahme der Herzfrequenz unterstützt, wodurch sich die Kammern in der Diastole besser füllen. Die negativ chronotrope Wirkung therapeutischer Dosen ist beim Patienten mit Herzmuskelinsuffizienz vor allem durch die Verbesserung der Kreislautsituation bedingt (DYCKMANS und SCHMENGLER, 1981); Herzglykoside steigern jedoch auch den Tonus des N.vagus und bewirken damit ebenso beim Herzgesunden eine Verlangsamung der Schlagzahl. BELZ und RIEDLINGER (1980) bewerten die Abnahme der Herzfrequenz bei ihren Versuchen mit gesunden menschlichen Probanden als einen der wichtigsten Parameter zur Überprüfung der kardialen Wirkung verschiedener Digitoxindosen.

Während für den Menschen und die meisten unserer Haus-säugetiere ein Absinken des Herzschlages bekannt ist, zeigen manche Tierarten besondere Bilder: Nach REUTER und MEYER (1976) nimmt die Herzfrequenz bei Meerschweinchen und Kaninchen unter Einwirkung von Herzglykosiden zu. Hinsichtlich der Reaktion beim Hund gehen die Meinungen auseinander: so sahen REUTER und MEYER (1976) beim Einsatz aller Herzglykoside eine Reduzierung der Schlagzahl; nach BOHN (1981) soll dies nur unter Digoxin der Fall sein, nicht jedoch unter Digitoxin.

Besonderheiten der Wirkung von Digitoxin an isolierten Herzmuskelzellen des Rindes

Von Digitoxin ist bekannt, daß es nach dessen Verabreichung beim Menschen sehr lange dauert, bis es zu Wirkungsbeginn und -maximum kommt, während dies bei Digoxin, Acetyldigoxin, β -Methyldigoxin und Strophanthin wesentlich schneller vor sich geht (LARBIG, 1975).

SCHOLZ und Mitarb. (1979) untersuchten nun diese Parameter für Strophanthin, Digoxin und Digitoxin an isolierten Trabekeln aus dem rechten Ventrikel von Rinderherzen. Sie kamen bei der Gegenüberstellung der Substanzen zu dem Ergebnis, daß der Glykosideffekt nach deren Anwendung etwa zur gleichen Zeit einsetzt, und das Wirkungsmaximum bei Digitoxin am schnellsten erreicht ist. Am isolierten Papillarmuskel vom Meerschweinchen und an isolierten Vorhöfen von Meerschweinchenherzen konnten dieselben Befunde erhoben werden.

Diese Erkenntnisse stehen in bemerkenswertem Gegensatz zu den einleitend erwähnten Daten beim Menschen: sie wurden von DEMERS (1979) damit begründet, daß die Glykosidzufuhr über das Versuchsbad und nicht auf kapillarem Wege erfolgte.

ZUR PHARMAKOKINETIK DES DIGITOXINS

Die Resorption

Da die Frage der Resorption oral aufgenommener Dosen Digitoxin aus dem Darm im Rahmen der vorliegenden Arbeit von untergeordnetem Interesse ist, soll hier nur kurz darauf eingegangen werden.

Für die enterale Resorption der Digitalisglykoside ist, wie bisher angenommen wurde, vor allem deren Lipidlöslichkeit ausschlaggebend: Sie nimmt in der Reihenfolge Digitoxin,

Methyl Digoxin, Digoxin, Strophanthin stark ab. In gleicher Reihenfolge sinkt auch deren Aufnahme aus dem Gastro-Intestinaltrakt des Menschen. Neueren Untersuchungen zufolge spielen für die Resorption daneben noch andere Kriterien eine Rolle, die hier aber nicht abgehandelt werden sollen.

Die mittleren enteralen Resorptionsquoten (Mensch) sind bei HEINECKER (1981) wie folgt angegeben:

Digitoxin:	ca. 100 %
Methyl Digoxin:	ca. 90 %
Digoxin:	ca. 70 - 80 %
Strophanthin:	ca. 0,5 - 4,5 %

Da beim Rind jedoch nach übereinstimmender Ansicht die Herzglykoside im Pansen weitgehend zerstört werden (MAYER, 1938; WIRTH und DIERNHOFER, 1950; HAPKE, 1975), kommt für diese Spezies die orale Therapie nicht in Frage (FRÖHNER, 1952; EIKMEIER, 1980).

Die Plasmaeiweißbindung

Im Blut findet eine Bindung der Herzglykoside an Serum-eiweiß - und zwar vor allem an Serumalbumine - statt. Hierfür ist wiederum vor allem ihre Lipoidlöslichkeit von Bedeutung: Je höher diese ist, desto stärker die Eiweißbindung. Für das Digitoxin werden, bezogen auf den Menschen, Werte zwischen 90,1 % und 97,3 % angegeben (PERRIER und Mitarb., 1977), für Digoxin ca. 25 % (KUSCHINSKY, 1969) und für Strophanthin unter 10 % (KRAMER und SCHELER, 1972). Von BENTHE (1975) konnten ähnliche Werte für die Eiweißbindung von Herzglykosiden auch bei der Katze festgestellt werden. So beträgt hier die Plasmabindung von Digitoxin 92 %, von Digoxin 20 % und von Strophanthin 4 %. ELWERS (1981) gibt, ebenso wie ETTINGER (1980) für die Plasmabindung von Digitoxin beim Hund Werte dieser Größenordnung an.

Für die pharmakologische Wirkung, die Penetration in das Gewebe und die Elimination aus dem Körper ist jedoch nicht der an Plasmaprotein gebundene, sondern der freie Anteil der Herzglykoside, d.h., die aktuelle Konzentration im Plasmawasser entscheidend (SCHAUMANN, 1973). So ergibt sich beim Menschen für Digitoxin bei einer mittleren therapeutischen Konzentration von 20 ng/ml und einer durchschnittlichen Bindung von 95 % eine freie Menge von 1,0 ng/ml im Plasmawasser. Aus einer mittleren therapeutischen Konzentration von 1,4 ng/ml Plasma und einer Bindung von 25 % resultiert für Digoxin eine wirksame Konzentration von 1,05 ng/ml im Plasmawasser. Somit ist der freie Anteil der beiden Herzglykoside nahezu gleich groß - die verschiedenen therapeutisch wirksamen Plasmaspiegel von Digoxin und Digitoxin ergeben sich nur durch die unterschiedliche Eiweißbindung.

Die Verteilung im Organismus

Aus dem Plasmawasser penetrieren die Glykoside in das Gewebe, wobei Digitoxin infolge seiner großen Lipidlöslichkeit z.B. leicht die Zellmembran der Leberzellen durchdringt. Es scheinen jedoch neben der Lipophilie auch hier - ebenso wie bei der Resorption - andere, bisher noch unbekannte physikochemische Eigenschaften der Herzglykoside für die Aufnahme in verschiedene Organe maßgeblich zu sein (KRAUTWALD, 1977). OKITA (1969) fand beim Menschen den höchsten Gehalt an Digitoxin im Verdauungsapparat (vom Jejunum bis zum Colon), geringere Konzentrationen bestanden in Leber, Gallenblase, Niere, Magen, Herzmuskel und Blut. Zudem traf er die Feststellung, daß Digitoxin im Herzmuskel in derselben Konzentration wie im Plasma vorliegen würde. Neuere Untersuchungen widerlegen dies und finden für jedes Glykosid eine relative

Anreicherung im Herzmuskel. Dabei konnte in vivo , im Gegensatz zu in vitro-Versuchen keine positive Korrelation zwischen Lipoidlöslichkeit des Glykosids und dessen Einlagerung in den Herzmuskel festgestellt werden; d.h., -Strophanthin, die am wenigsten lipophile Substanz unter den Herzglykosiden, ist im linken Ventrikel des Herzens am stärksten konzentriert (BENTHE, 1975). Von den anderen Glykosiden, unter ihnen Digoxin und Digitoxin, liegen hier wesentlich niedrigere Mengen vor.

BOUZO (1977) berichtet vom Digoxin, daß eine enge Korrelation zwischen dem Digoxinspiegel im Plasma und seiner Konzentration im Myokard besteht.

Von BENTHE (1975) wurde die höchste Digitoxin-Konzentration in der Niere gemessen, große Mengen enthält auch die Leber, wie er bei seinen Versuchen über die Organverteilung verschiedener Herzglykoside, die er an Katzen vornahm, nachwies. Obwohl die Digitoxin-Konzentration im Skelettmuskel wesentlich niedriger ist als in Niere, Leber und Herz, stellt die Muskulatur aufgrund ihrer Masse das größte Depot für dieses Herzglykosid dar. Da ins Gehirn nur der freie, d.h., der nicht an Plasma-eiweiß gebundene Anteil der Herzglykoside penetriert, wird Digitoxin nicht in dem Maße im Gehirn eingelagert, wie es dessen hohe Lipoidlöslichkeit vermuten ließe. Das Digitoxin kommt hier - ebenso wie im Herzen - weitgehend unverändert vor (FLASCH und HEINZ, 1976).

Die geringste Konzentration von Digitoxin wurde im Fettgewebe gefunden; der gleiche Verteilungsmodus gilt auch für alle anderen bisher untersuchten Herzglykoside (BENTHE, 1975).

Die Metabolisierung

Nach überwiegender Ansicht, wird Digitoxin beim Menschen von allen Herzglykosiden am stärksten in der Leber metabolisiert. Dagegen wird Digoxin zum allergrößten Teil unverändert ausgeschieden.

Die drei Hauptwege des Um- und Abbaues von Digitoxin sind:

die Zuckerabspaltung durch Hydrolyse,
die Kopplung an Schwefel- oder Glucuronsäure,
die Umwandlung von Digitoxin zu Digoxin durch
Hydroxylierung am C₁₂-Atom

Durch die Konjugierung an Schwefel- oder Glucuronsäure, die sowohl mit Digitoxin selbst als auch in jedem Stadium der Zuckerabspaltung erfolgen kann, entstehen die wasserlöslichen Ausscheidungsprodukte. Diese besitzen nach DEMERS (1977) und PETERS und Mitarb. (1977) keinen pharmakologischen Einfluß mehr auf das Herz. Andere Autoren sprechen ihnen zumindest zum Teil Herzwirksamkeit zu (PETERSEN und Mitarb., 1977). Die Konjugate werden über die Galle in den Darm ausgeschieden und nach Abspaltung der Säure in großer Menge wieder resorbiert. In den auf diese Weise entstehenden sogenannten entero-hepatischen Kreislauf werden nach KOLENDA (1976), DEMERS (1977) und KRAUTWALD (1977) etwa 26 % des im Körper vorhandenen Digitoxins samt Metaboliten einbezogen. Dies ist nach KRAUTWALD (1977) auch der Grund für die lange Verweildauer im menschlichen Organismus.

Die Bedeutung und Größenordnung der Umwandlung von Digitoxin zu Digoxin wird von den angesprochenen Autoren für den Menschen recht verschieden gesehen: DOHERTY und KANE (1973) zufolge werden auf diese Weise 8 % des Digitoxins

umgebaut, nach DEMERS (1977) dagegen nur 1 %; auch nach KRAMER und Mitarb. (1970) soll dieser Umbau keine Rolle spielen.

Im Urin wurden von VÖHRINGER (1979) immerhin 7,5 % hydroxylierte Produkte - sprich Digoxin - gefunden, wogegen KRACKE (1966) von sehr geringen Mengen spricht.

Bei der Ratte scheinen andere quantitative Verhältnisse vorzuliegen: Bei dieser Tierart werden nach RIETBROCK und VÖHRINGER (1974) 50 bis 60 % des Digitoxins in Digoxin umgebaut.

Von den verschiedenen Abbauwegen scheint die Konjugation am schnellsten zu gehen, gefolgt von der Hydrolyse und der Hydroxylierung, die am langsamsten abläuft. Insgesamt werden nach DEMERS (1977) etwa 50 bis 75 % des verabreichten Digitoxins metabolisiert, nach FORTH und Mitarb. (1977) sogar 90 %. Erst in den neueren Veröffentlichungen wird diesen lange vertretenen Befunden widersprochen und angenommen, daß bis zu 60 bis 80 % des Digitoxins unverändert ausgeschieden werden (PETERS und Mitarb., 1977; BEIERSDORF, 1981); hinsichtlich dieser Ausscheidungsrate würde das Digitoxin dem Digoxin entsprechen, von dem ebenfalls etwa 80 % unverändert eliminiert werden (GROSSE-BROCKHOFF und Mitarb., 1973).

Die Elimination

Neben Digitoxin selbst, das den vorher genannten Autoren zufolge beim Menschen in unterschiedlich hohen Konzentrationen unverändert über Harn und Stuhl ausgeschieden wird (bis zu 80 % der gegebenen Dosis), soll Digitoxin im Urin vor allem als Digitoxingenin-mono-digitoxosid (Genin mit einem Zucker) nachgewiesen werden. Letzteres ist, ebenso wie Digitoxin selbst, an Glucuron- oder

Schwefelsäure gebunden und wird dadurch polar, d.h. wasserlöslich (VÖHRINGER und RIETBROCK, 1979a). Auch das mit dem Stuhl abgesonderte Digitoxin liegt zum Teil als Digitoxingenin-mono-digitoxosid vor; allerdings ist es hier nicht konjugiert und daher lipophil. In unveränderter Form wird Digitoxin in den Faeces in geringerem Umfang gefunden als im Harn; dieses Digitoxin entspricht jedoch nicht dem biliär sezernierten, da das über die Galle ausgeschiedene Glykosid zum großen Teil wieder aus dem Darm resorbiert wird. Der Anteil, der in die Faeces gelangt, wird erst in den unteren Abschnitten des Gastrointestinaltraktes in das Darmlumen sezerniert und dort wegen der in diesen Teilen schlechteren Rückresorption nicht wieder in den Organismus aufgenommen. Hinsichtlich der Größenordnung zwischen den renalen und den extrarenalen Eliminationsvorgängen des Digitoxins und seiner Metaboliten beim Menschen gibt es in der Literatur z.T. wenig übereinstimmende Ergebnisse.

Sehr geringe Digitoxinmengen scheint der Hund über die Nieren auszuscheiden. So berichten KRAUPP und Mitarb. (1970) darüber, daß innerhalb von 24 Stunden nur 1 bis 2 % der verabreichten Dosis im Urin gefunden wurde.

Nach ETTINGER (1980) erfolgt beim Hund die Elimination des Digitoxins vor allem über die Galle.

Beim Menschen geht Digitoxin auch in die Muttermilch über; Die Konzentration in der Muttermilch ist dem Digitoxin-Plasmaspiegel der Mutter proportional (PERRIER und Mitarb., 1977).

Eliminationsgeschwindigkeit und Kumulation

Es ist bekannt, daß das Digitoxin beim Menschen von allen Herzglykosiden am langsamsten eliminiert wird; es besitzt eine Ausscheidungsquote von täglich nur etwa 7 % (AUGSBERGER, 1954; KREBS, 1976). Daraus resultiert eine relativ lange Halbwertszeit, die mit 2,4 bis 16,4 Tagen, im Mittel mit 8 Tagen, angegeben wird (KRAMER und SCHELER, 1980). Andere Herzglykoside haben beim Menschen folgende Halbwertszeiten (BODEM, 1980):

Digoxin:	2 Tage
β -Methyldigoxin:	2 Tage
Strophanthin:	1 - 1 1/2 Tage

Andere Daten gelten für die Eliminationsgeschwindigkeit des Digitoxins beim Hund: Bei dieser Spezies ist Digitoxin ein kurz wirksames Herzglykosid; es ist mit einer täglichen Ausscheidung von ca. 70 % (ELWERS, 1981) und einer Halbwertszeit von nur 10 bis 14 Stunden zu rechnen (LEHMANN, 1980; ETTINGER, 1980). Im Gegensatz hierzu findet bei der Katze eine langsame Ausscheidung des Digitoxins statt (BENTHE, 1980), was zu einer ähnlichen Halbwertszeit wie beim Menschen führt. Bei den Individuen mit langsamer Ausscheidung des Digitoxins kommt es daher bei täglicher Anwendung gleicher Dosen des Präparates zu einer starken Anhäufung im Organismus. AUGSBERGER (1954) sieht darin eine große Gefahr bei der Therapie. Die Behandlung mit Digitoxin wird daher mit der höheren Initialdosis begonnen, dann mit der wesentlich niedrigeren Erhaltungsdosis fortgeführt.

Plasmaspiegel und Wirkung

Erst mit der Einführung genauer Bestimmungsmethoden kann der Digitoxin-Plasmaspiegel bei der klinischen Anwendung dieses Herzglykosides berücksichtigt werden. Der sogenannte "therapeutisch wirksame Plasmaspiegel" wird beim Menschen für Digitoxin im Bereich von etwa 9 - 30 ng pro ml Plasma angegeben (PETERS, 1980a). Auch für Hund und Katze werden von BENTHE (1980) Blutspiegel dieser Größenordnung genannt. Aus diesen Werten ist ersichtlich, daß innerhalb jeder Spezies große individuelle Unterschiede bestehen. VÖHRINGER und RIETBROCK (1978b) stellen in ihren Versuchen jedoch fest, daß bei einem großen Testkollektiv ein linearer Zusammenhang zwischen der jeweiligen Dosis und dem ermittelten Plasmaspiegel besteht. ERDMANN (1975) sieht eine so enge Korrelation zwischen gemessener Digitaliskonzentration im Plasma und Wirkung am Patienten, daß die Messung des Plasmaspiegels für ihn eine wichtige Maßnahme zur Therapiekontrolle darstellt. JAHRMÄRKER (1977) betont jedoch auch, daß die Kenntnis des Serumspiegels nur unter Berücksichtigung des klinischen Bildes bzw. des klinischen Effektes voll verwertbar ist. Die unterste Wirk-Schwelle für positive Inotropie beträgt nach AUST und BELZ (1980) beim Menschen etwa 6 ng/ml. Unter diesem Wert muß davon ausgegangen werden, daß die Wahrscheinlichkeit einer unzureichenden Glykosidwirkung sehr groß ist. Der Bereich der Plasmakonzentration, in dem praktisch keine toxischen Nebenwirkungen der Glykosidtherapie gesehen werden, ist relativ schmal, denn bereits ab 15 ng/ml konnten bei einzelnen Patienten die ersten Anzeichen einer Intoxikation gefunden werden (FORTH und Mitarb., 1977). Therapeutischer und toxischer Bereich überlappen sich also bei verschiedenen Patienten ganz erheblich (KOCHSIEK und RIETBROCK, 1980). Trotzdem haben zahlreiche Studien ergeben, daß die Serumspiegel bei einer Digitalis-

Intoxikation im Durchschnitt signifikant höher lagen als bei Patienten, die keine Intoxikationssymptome zeigten (PETERS und Mitarb., 1974a). Der sichere toxische Bereich für Digitoxin dürfte bei Serumkonzentrationen von 35 bis 40 ng/ml beginnen (PETERS und Mitarb., 1974a). Einer der höchsten Werte beim Menschen, der gemessen und überlebt wurde, dürfte ein Plasmaspiegel von 249 ng/ml gewesen sein (DEMERS, 1980). Die geringe therapeutische Breite der Herzglykoside drückten RIETBROCK und KUHLMANN (1977) so aus, daß die therapeutische Dosis im Mittel bei 50 - 60 % der toxischen Dosis liegt und daß bei einer Intoxikation bereits ca. 50 % der letalen Dosis aufgenommen worden ist.

Digitoxindosierung in Bezug zu Körpergewicht und Alter

Die Frage nach der gewichtsbezogenen Dosierung von Digitoxin wird nicht einheitlich beantwortet. SEIDEL (1977) misst dem Gewicht des Probanden relativ geringe Bedeutung bei der Bemessung der Digitoxindosis zu, empfiehlt jedoch, bei ausgesprochen leichtgewichtigen Personen niedriger zu dosieren. Nach BODEM (1978) und LARBIG (1975) soll das Körpergewicht bei der Festsetzung der Dosis berücksichtigt werden, zumindest bei Digitoxin, weniger vielleicht beim Digoxin. Da Fettgewebe kaum Digitalisglykoside speichert (BENTHE, 1975), muß dies nach PETERS (1980a) vor allem bei der Behandlung fettleibiger Patienten beachtet und bei ihnen daher niedriger dosiert werden.

Da die Ausscheidungskapazität der Nieren erfahrungsgemäß bei älteren Individuen abnimmt, sollte dies nach KOLLEND und Mitarb. (1978) bei der Digitalistherapie in der Humanmedizin und hier vor allem beim Einsatz von Digoxin berücksichtigt werden. Unter Digitoxinbehandlung jedoch kann die verminderte renale Elimination durch eine vermehrte Ausscheidung über die Galle ausgeglichen werden.

KOKENGE und Mitarb. (1978) konnten daher bei einer Studie über Digitoxintherapie in Bezug auf Plasmaspiegel und allgemeine Verträglichkeit keinen Unterschied zwischen Probanden über 75 Jahre und einem durchschnittlichen Vergleichskollektiv mittleren Alters feststellen.

Nach BERNUTH und LANG (1978) ist bei Kindern bis zu einem Monat und bei Frühgeborenen immer Vorsicht geboten, wenn Herzglykoside eingesetzt werden sollen, da es hier besonders leicht zu Intoxikationen kommen kann.

Im Gegensatz dazu sollen Kleinkinder ab dem ersten Monat diese Pharmaka besser als Erwachsene vertragen können, wobei auch deutlich höhere therapeutisch wirksame Plasmaspiegel gemessen wurden (WINDORFER und Mitarb., 1974). Trotzdem sollten wegen der Intoxikationsgefahr unnötig hohe Digitalisdosen vermieden werden.

BISHERIGE ANGABEN ZUR DOSIERUNG DES DIGITOXINS BEIM HAUSTIER

Für die Behandlung des erwachsenen Rindes mit Digitoxin wird von EIKMEIER (1970) und GRÜNDER (1978) eine Dosis von 10 ml Digitallösung der Firma WdT (ohne Berücksichtigung des Körpergewichtes) genannt, was 1,1 mg Digitoxin entspricht. Für Folia Digitalis führen HUTYRA und Mitarb. (1958) für das Rind die Dosis von 4,0 bis 6,0 g oral an.

In der englischsprachigen Literatur konnten für die Digitoxintherapie beim Rind bei zwei Autoren höhere Wirkstoffdosen gefunden werden: So geben ROSSOF (1974) und DAVIS und GARB (1963) eine Initialdosis von 5 bis 10 mg Digitoxin an, die intramuskulär zu applizieren und zeitlich in mehrere Fraktionen aufzuteilen sei. Als

Erhaltungsdosis wird ab dem 2. Tag eine Menge von 2 mg i.m. genannt. Die Empfehlungen für die Dosierung von Digitoxin bei anderen Haussäugetieren sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Tierart	Dosis		Autor
	mg/kg	Körpergewicht/Tag intravenös	
Hund	0,1 bis 0,3		DETWEILER (1977)
	0,022 bis 0,044		SPINELLI und Mitarb. (1978)
Katze	0,15		VOGEL und Mitarb. (1970)
Pferd	0,03 bis 0,06		BOHN (1968)

Für den erwachsenen Menschen wird als Anfangsdosis 0,5 bis 1,2 mg Digitoxin angegeben, dann aber muß auf 0,1 bis 0,2 mg reduziert werden (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1976).

Neueren Autoren zufolge wird die Digitoxin-Erhaltungsdosis niedriger angesetzt; so werden hier Dosierungen von 0,06 bis 0,1 mg empfohlen (BELZ und RIEDLINGER, 1980; LARBIG, 1981)

ZUR VERTRÄGLICHKEIT DES DIGITOXINS UNTER VERSCHIEDENEN BEDINGUNGEN

Digitoxinverträglichkeit bei Niereninsuffizienz

Appliziert man Glykoside, die praktisch nur über die Nieren ausgeschieden werden, so führt dies bei eingeschränkter renaler Elimination zu einer Kumulation im Organismus,

was Untersuchungen über Digoxin und Strophanthin zeigten (SCHELER und Mitarb., 1965). Strophanthin ist daher nach KRAMER (1974) bei allen Graden von Niereninsuffizienz kontraindiziert. Auch Digitoxin wird beim Menschen zum großen Teil über die Nieren, daneben jedoch zu einem erheblichen Teil auch über den Stuhl ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz kann die Ausscheidungsrate dann über eine gesteigerte Metabolisierung in der Leber aufrecht erhalten werden (MERTZ, 1980), so daß Digitoxin in diesem Fall nicht kumuliert (GROSSE-BROCKHOFF und PETERS, 1979; PETERS und Mitarb., 1977). Im Vergleich zu Nierengesunden wurde sogar eine Verkürzung der Halbwertszeiten beobachtet. GROSSE-BROCKHOFF (1981) drückt die Eliminationsverhältnisse in Zahlen aus: bei einer Verminderung der renalen Ausscheidung um 60 % verdoppelt sich die fäkale, so daß die Gesamtelimination gleich hoch gehalten wird.

Inwieweit über eine erhöhte Eiweißausscheidung bei Niereninsuffizienz ein Einfluß auf die Proteinbindung zustande kommt, wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich beurteilt: So ist nach Untersuchungen von PETERS und Mitarb. (1977) und LEVY (1979) niemals ein signifikanter Anstieg des freien Digitoxinanteils festgestellt worden, während KRAMER (1980) damit rechnet, daß sich der freie Anteil um das Doppelte von 5 % auf 10 % erhöht, wenn die Proteinbindung von 95 % auf 90 % reduziert ist. Selbst in diesem Fall sehen DYCKMANS und SCHMENGLER (1981) jedoch keine Intoxikationsgefahr, da ihnen zufolge eine erhöhte Glykosidtoleranz vorliegt, die durch die allgemein veränderte Stoffwechsellage mit Hyperkaliämie und Hypokalzämie bedingt ist (RUPP und Mitarb., 1981).

Aus dem zuvor Gesagten kann geschlossen werden, daß Digitoxin bei eingeschränkter Nierenfunktion insgesamt gesehen mindestens im selben Maße aus dem Körper ausgeschieden wird wie bei Nierengesunden und es deshalb auch bei gleicher

Dosis nicht zu toxisch erhöhten Plasmaspiegeln kommt (FISCHER, 1980). Dies dürfte unter anderem auch der Grund dafür sein, daß es unter allen mit Digitoxin behandelten Menschen nur bei 5 - 6 % zu Intoxikationen kommt (LARBIG und Mitarb., 1979; DEMERS, 1980), während dies unter Digitoxintherapie bei 20 % der Fall ist (DEMERS, 1978).

KOKENGE und Mitarb. (1979) weisen darauf hin, daß es auch bei Experimenten mit Tieren, bei denen eine eingeschränkte Nierenfunktion vorlag, niemals zu einem meßbaren Anstieg von Digitoxin im Plasma und zu Intoxikationen kam.

Digitoxinverträglichkeit bei Leberinsuffizienz

Da Digitoxin - wenn auch nach Ansicht der verschiedenen Autoren in unterschiedlicher Menge - in der Leber metabolisiert wird, wurden auch Untersuchungen über dessen Verhalten bei Lebererkrankungen des Menschen angestellt.

So kamen STORSTEIN und AMLIE (1979) und ZILLY (1979) zu dem Ergebnis, daß die Gesamtelimination beim Vorliegen einer Hepatitis - gemessen an der Halbwertszeit - sogar beschleunigt ist. Dies gilt nach ZILLY (1979, 1981) und RIETBROCK und ALKEN (1979) ebenso im Falle einer Leberzirrhose. ZILLY (1981) beobachtete nur bei gleichzeitigem Vorhandensein von Leber- und Niereninsuffizienz eine stark verlangsamte Ausscheidung des Digitoxins, was eine Verminderung der Dosis erfordert.

Wechselwirkung des Digitoxins mit verschiedenen Arzneimitteln

Arzneimittelinteraktionen, die als unerwünschte Nebenwirkungen bei der Kombinationsbehandlung mit verschiedenen Pharmaka auftreten, sind gerade bei der geringen therapeutischen Breite der Digitalisglykoside besonders zu berücksichtigen und finden deshalb größte Beachtung.

Nach KAHL (1975) kann man zwischen pharmakodynamisch und pharmakokinetisch bedingten Interaktionen unterscheiden. Während die pharmakodynamisch bedingten Wechselwirkungen in einer gegenseitigen Beeinflussung der Pharmaka am Wirkungsort bestehen, können bei den pharmakokinetisch bedingten Interaktionen alle Faktoren der Pharmakokinetik, wie Resorption, Proteinbindung, Organverteilung, Metabolismus sowie Elimination betroffen sein.

Beeinflussung der Pharmakodynamik

Von großer Bedeutung ist die synergistische inotrope Wirkung des Kalziums, was zu einer stark additiven Beeinflussung des Digitoxins am Wirkungsort führt (KRAFT-KINZ, 1966; FORTH und Mitarb., 1977) und bei Zwischenfällen mit Herzglykosiden eine große Rolle spielt.

Gleiche pharmakodynamische Wirkung haben Medikamente, die den Kalium- oder Magnesiumspiegel im Serum erniedrigen. Dies ist vor allem der Fall bei Anwendung von Laxantien und Saluretika, die zu einer verstärkten renalen Kaliumelimination führen (PIPPIG, 1978; RIETBROCK und ALKEN, 1979). Diese Gefahr läßt sich mindern durch Anwendung sogenannter kaliumsparender Saluretika, also von Aldosteron-Antagonisten (KÖHLER, 1980). Eine Senkung des Blut-Kaliumspiegels kann auch durch die Anwendung von ACTH, bestimmten Kortikosteroiden, Salicylaten sowie durch Glukoseinfusionen hervorgerufen werden (KOLENDA, 1976). Wie wichtig die Berücksichtigung dieser Tatsachen ist, zeigt eine Untersuchung von RIETBROCK und KEWITZ (1980), deren Ergebnis es ist, daß dem Serumkalium bei der Digitoxintherapie eine große Bedeutung zukommt.

Ein Abfall des Magnesiumgehaltes im Blutserum soll nach Anwendung von Neomycin möglich sein (KOLENDA, 1976).

Beeinflussung der Pharmakokinetik

Sowohl die Resorption des oral applizierten als auch die des aus der Galle in den Darm sezernierten Digitoxins kann durch Antacida, Cholestyramin und Aktivkohle behindert werden (FORTH, 1974; LYDTIN, 1975). Die Verdrängung des Digitoxins aus der Eiweißbindung wurde für Clofibrat und Phenylbutazon beschrieben (WESTERMANN, 1975), dürfte aber praktisch ohne Bedeutung sein.

Andere Arzneimittel greifen in den Stoffwechsel des Digitoxins ein: Durch Enzyminduktion wird die Ausscheidung des Digitoxins beschleunigt und dadurch dessen Halbwertszeit verkürzt, so bei Anwesenheit von Phenobarbital, Phenylbutazon, Diphenylhydantoin (MICHEL, 1977; PERRIER und Mitarb., 1977; SCHAEFER und v. ZWIETEN, 1973). PETERS und Mitarb. (1974b) haben auch einen Eingriff in den Stoffwechsel des Digitoxins durch Rifampicin festgestellt.

Zur Zeit wird auch diskutiert, ob oder inwieweit Chinidin die Wirkung von Digitoxin beeinflusst.

Für Digoxin ist inzwischen erwiesen, daß bei gleichzeitiger Therapie mit Chinidin sein Plasmaspiegel deutlich erhöht ist, da Chinidin die Digoxin-Elimination in den Nieren hemmt (DOERING und KÖNIG, 1981).

Bei gleichzeitiger Applikation von Digitoxin und Chinidin fand PETERS (1980b) zwar einen leichten Anstieg des Plasmaspiegels und der Halbwertszeit, jedoch beurteilt er die Gefahr einer Intoxikation geringer als bei einer Digoxin-Chinidin-Kombination. OCHS und PABST (1980) bestätigen diese Befunde.

PETERS und Mitarb. (1980) fanden weder die renale Elimination noch die Digitoxin-Eiweißbindung durch Chinidin beeinflußt.

Andere Arbeitsgruppen bestreiten die erwähnten Ergebnisse, berichten von einer deutlichen Interaktion zwischen Chinidin und Digitoxin und befürchten eine Intoxikation bei gleichzeitiger Anwendung (FENSTER, 1981).

Auch hinsichtlich Reserpin nimmt HÜLLEMANN (1980) an, daß dessen gemeinsame Anwendung mit Digitoxin die Toxizität des Herzglykosides erhöht, wobei der Wirkungsmechanismus dieser Interaktion noch unbekannt ist.

Beeinflussung der Digitoxinwirkung durch bestimmte Stoffwechselsituationen

Bei der Anwendung von Herzglykosiden bestehen noch weitere Möglichkeiten, warum die Wirkung am Herzen anders sein kann als der erreichte Plasmaspiegel vermuten ließe, so z.B. Schilddrüsenstörungen und Sauerstoffmangel.

Bei Hyperthyreose sind erheblich höhere Glykosiddosen nötig als bei normaler Drüsenfunktion, so daß GROSSE-BROCKHOFF (1981) an eine Interaktion zwischen Schilddrüsenhormon und Glykosid an der Myokardzelle denkt.

DOERING und KÖNIG (1979) vermuten die Ursache außerdem in erhöhtem Umsatz und beschleunigter Elimination bei Hyperthyreose.

RIEDER und Mitarb. (1975) halten auch bei Fieber eine erhöhte Glykosiddosis für notwendig.

Dagegen können bei Hypothyreose bereits übliche Digitalisdosen zu Intoxikationen führen (GROSSE-BROCKHOFF, 1981; KOCHSIEK und RIETBROCK, 1980). Auch respiratorische Insuffizienz zieht eine erhöhte Glykosidempfindlichkeit nach sich, weil Hypoxie und Azidose einen Kaliumverlust bewirken (SCHÜREN und RIETBROCK, 1977).

ERSCHEINUNGEN EINER DIGITALISINTOXIKATION

Da es zahlreiche Gründe gibt, warum trotz vermeintlich therapeutischer Dosis die Wirkung der Digitalisglykoside am Herzen stärker als erwartet eintritt, ist das Erkennen einer Digitalisintoxikation auch schon im Anfangsstadium sehr wichtig. Diese liegt nach DONAT (1981) vor, wenn

- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Unruhe oder Apathie auftreten,
- die Pulsfrequenz zu weit absinkt,
- nach anfänglicher Reduzierung der Pulsfrequenz diese bei weiterer Dosierung wieder zunimmt,
- eine Tachycardie trotz relativ hoher Dosierung bestehen bleibt.

BELZ und SCHMIDT-VOIGT (1971) konnten auch Sehstörungen als Zeichen hoher Digitalisdosen feststellen, während BELZ und RIEDLINGER (1980) und KOCHSIEK und RIETBROCK (1980) auf das Auftreten von Rhythmusstörungen und Extrasystolen als erstes Zeichen einer Digitalisüberdosierung hinweisen.

METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES DIGITOXIN-BLUTSPIEGELS

Der Radioimmunassay (RIA)

Diese Methode zur Messung der Digitaliskonzentration im Blut wurde nach dem von YALOW und BERSON für die Insulinbestimmung ausgearbeiteten Radioimmunassay entwickelt (BODEM, 1975). Das Verfahren arbeitet nach dem Antigen - Antikörperprinzip. Einem hochspezifischen Digitoxinantikörper, der mit hoher Affinität Digitoxin abbindet, werden zwei Substrate gegenübergestellt: das Digitoxin der unbekannten Probe und das radioaktiv markierte Digitoxin (meist ^3H - oder ^{125}J -Digitoxin). Das nach der Reaktion nicht am Antikörper gebundene überschüssige Digitoxin wird mit dextranummantelter Kohle absorbiert und abzentrifugiert. Die Radioaktivität des am Antikörper gebundenen Digitoxins wird dann über den Szintillationszähler gemessen und ist umgekehrt proportional zur vorhandenen Digitoxinmenge der Probe. Die dabei ermittelten Meßergebnisse werden mit denen einer erstellten Eichreihe verglichen und den dazugehörigen Konzentrationen zugeordnet (MÜLLER und Mitarb., 1976; ASSMUSSEN und Mitarb., 1977; ALKEN, 1980).

Abb. 2: Schema des Radioimmunassays

zu bestimmendes Digitoxin
mit vier Einheiten

zu bestimmendes Digitoxin
mit acht Einheiten



zwei Einheiten von
radioaktivem Digitoxin
an Antikörper gebunden

eine Einheit von
radioaktivem Digitoxin
an Antikörper gebunden

Die Konzentrationsbestimmung von Digitoxin im Plasma kann ebenso durch Applikation von radioaktiv markiertem Digitoxin direkt erfolgen. Dieses Verfahren wird jedoch vor allem zur Ermittlung der Einlagerung von Herzglykosiden in Organen verwendet (BENTHE, 1975).

Der ^{86}Rb -Erythrozyten-Assay

Die Aufnahme von Kalium in Erythrozyten wird von Herzglykosiden durch die Hemmung der (Na^+-K^+) -ATPase behindert. Da Rubidium-Ionen analog den Kalium-Ionen in Erythrozyten diffundieren, kann mit Hilfe der Radioaktivitätsmessung die Digitoxinkonzentration bestimmt werden, indem eine quantitative Beziehung zwischen der Menge der eingedrungenen ^{86}Rb -Ionen (meßbar an der Radioaktivität) und der Digitoxinkonzentration aufgestellt wird: Je höher die Glykosidkonzentration ist, desto niedriger ist die Radioaktivität, da weniger ^{86}Rb -Ionen in die Erythrozyten gelangen (BODEM, 1975).

Der Enzymimmunoassay

Im folgenden soll kurz auf den Enzyme-Linked-Immunoabsorbent-Assay (ELISA) eingegangen werden.

Dem ELISA liegt wie dem Radioimmunassay die Antigen-Antikörperreaktion zugrunde:

Es konkurrieren sowohl das Digitoxin im Serum als auch Peroxidase-markiertes Digitoxin um Bindungsstellen am Antikörper. Je geringer der Digitoxin-Gehalt des untersuchten Serums ist, desto mehr markierte Substanz wird am Antikörper gebunden. Nicht gebundenes Digitoxin wird aus dem Testansatz entfernt. Durch Messung der Enzymaktivität der Peroxidase des gebundenen Digitoxins läßt sich die Konzentration des Serumdigitoxins über mitgeführte

Standards ermitteln (OELLRICH und Mitarb., 1978).

Vergleich der beschriebenen Bestimmungsmethoden für Digi-toxin

Nach SCHMIDT- RIMPLER (1980) sind die beschriebenen Methoden in der Genauigkeit etwa gleich; sie haben gegenüber anderen, hier nicht beschriebenen Verfahren (Hemmung der Na^+ und K^+ aktivierten ATPase, Gaschromatographie) den Vorteil der relativ schnellen Durchführbarkeit, was aber schon für den ^{86}Rb -Erythrozytenassay oft bestritten wird (BELZ und ERBEL, 1979).

Der manchmal für den ELISA genannte Vorteil, bei ihm ohne Radioaktivität auszukommen, wird von MAHLSTEDT (1980) und KLOSS (1980) mit dem Hinweis auf die sehr geringen eingesetzten Mengen beim RIA als nicht relevant dargestellt und dagegen die Genauigkeit und Einfachheit der Durchführung beim RIA hervorgehoben. So werden beim RIA lediglich Serumvolumina im Mikroliterbereich benötigt, wogegen für den ELISA etwa 10 ml erforderlich sind. Auch nach RIETBROCK und KUHLMANN (1977) und PETERS und Mitarb. (1977) ist der RIA unter anderem wegen seiner Meßpräzision nach wie vor die Bestimmungsmethode der Wahl.

STROBACH (1975) wies darauf hin, daß der RIA bis zu einer unteren Grenze von 0,3 ng/ml zu gebrauchen ist, darunter jedoch relativ ungenau wird. WAGINGER und REGAL (1979) geben als untere Grenze jedoch 0,1 ng/ml an.

AUST und BELZ (1980) wiesen auf die Möglichkeit der Kreuzreaktion mit Spironolacton hin; sie erachteten die diskutierten Störmöglichkeiten durch Steroidhormone allerdings als sehr gering; STROBACH (1979) warnte vor der Verwendung unspezifischer Antikörper, da diese zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen könnten.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

MATERIAL UND METHODE

Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten bei allen Untersuchungen gesunde erwachsene Rinder weiblichen Geschlechts; zum Teil waren es Färsen, in der Mehrzahl jedoch Kühe. Manche Tiere wurden - allerdings mit großem zeitlichen Abstand - mehrmals zu den Experimenten herangezogen.

Alle Probanden erhielten eine laufende Nummer und sind in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 1) mit Angabe von Alter, Rasse und Gewicht den durchgeführten Untersuchungen zugeordnet.

Die Tiere bekamen eine Ration, die je zur Hälfte aus Kraftfutter und aus Heu bestand.

Tabelle 1: Verzeichnis der durchgeführten Versuche und
der dazu verwendeten Rinder

Versuchs- reihe	Versuchstier- Nr.	Alter in Jahren	Rasse	Gewicht (kg)
A	VT ₁	2	DFV	300
B	VT ₂	2,5	DSB	300
	VT ₃	2	DFV	650
	VT ₄	8	DBV	550
C	VT ₃	2	DFV	650
	VT ₄	8	DBV	550
	VT ₅	3	DFV	440
	VT ₆	6	DFV	580
	VT ₇	5	DFV	590
	VT ₈	5	DFV	640
	VT ₉	7	DFV	585
	VT ₁₀	3	DFV	360
	VT ₆	6	DFV	580
D	VT ₁₁	2,5	DFV	500
	VT ₁₂	6	DFV	550
E	VT ₁₃	2	DSB	300

DBV = Deutsches Braunvieh

DFV = Deutsches Fleckvieh

DSB = Deutsche Schwarzbunte

Technik der Digitoxinbestimmung

Die Digitoxinbestimmung im Serum wurde mittels eines Radioimmunoassay durchgeführt. Aufgrund der Spezifität des Antiserums werden mit diesem Assay Digitoxin und zuckerärmere bzw. zuckerfreie Metaboliten bestimmt.

Der Digitoxinantikörper wird vom Schaf gewonnen; da das Digitoxin selbst nicht zur Antikörper-Bindung anregt, muß es dazu an Eiweiß gebunden werden.

Als radioaktiv gekennzeichnetes Digitoxin wird das ^3H -markierte Digitoxin der Firma New England Nuklear verwendet.

Alle Proben werden doppelt angesetzt und aus den Ergebnissen die arithmetischen Mittelwerte errechnet.

Zur Erstellung des RIAS wurden verwendet:

- das Patientenplasma mit der unbekannten Menge Digitoxin bzw. die Digitoxinverdünnungsreihe (= Kaltdigitoxin)
- das Plasma des vor den Versuchen entnommenen Blutes (= Leerwert)
- das radioaktiv markierte ^3H -Digitoxin
- der Antikörper in einer Verdünnung von 1:8000
- die dextranummantelte Kohle
- ein Puffer aus KH_2PO_4 und Na_2HPO_4 , der auf pH 7 eingestellt

Die einzelnen Komponenten werden wie folgt miteinander in Reaktion gebracht:

	B _O	B _w	B _{xe}	B _x
Puffer	0,3 ml	0,4 ml	0,1 ml	0,3 ml
Leerwert	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	
Patientenplasma				0,2 ml
Digitoxinverdünnungsreihe			0,2 ml	
³ H - Digitoxin	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml
Antikörper	0,1 ml		0,1 ml	0,1 ml
Kohle	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml

B_O: Hiermit wird die maximale Bindungsfähigkeit des Antikörpers festgestellt. Dieser soll immer insgesamt nur ca. 50 % des vorhandenen Digitoxins abbinden, um das richtige Verhältnis von kaltem zu heißem Digitoxin zu erhalten. Daher ist hier etwa die Hälfte der eingesetzten Radioaktivität zu messen.

B_w: Dient zur Messung des "Grundrauschens". Hier wird kein Antikörper eingesetzt, also alles ³H-Digitoxin mit der dextranummantelten Kohle aus dem Ansatz eliminiert. Es darf keine Radioaktivität mehr vorhanden sein, nur die natürliche Aktivität des Patientenplasmas, der sogenannte "Serumfehler" ist zu messen.

B_{xe}: Ansatz mit der Verdünnungsreihe des Digitoxins zur Erstellung der Eichkurve.

B_x: Die zur Bestimmung erstellte Testreihe mit den Patientenplasmas.

Zur Bestimmung werden zunächst in Reaktion gebracht: der Puffer, das ^3H -markierte Digitoxin und dazu je nach Bestimmungsreihe Leerwert allein, oder Patientenplasma allein oder Leerwert und Digitoxin aus der Verdünnungsreihe. Dazu wird dann bis auf die Reihe B_w das antikörperhaltige Reagenz zupipettiert.

Dieses Antikörper-Substratgemisch wird nun unter mehrmaligem Schütteln etwa eine halbe Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert.

Die dextranummantelte Kohle wird danach immer in derselben Menge zugesetzt, um das freie, vom Antikörper ungebundene Digitoxin abzubinden. Nach einmaligem Kippen läßt man diese Reaktion 10 Minuten laufen. Nach dem daraufhin folgenden Abzentrifugieren der Kohle werden 0,2 ml des Überstandes im Biofluor-Szintillator der Firma New England Nuklear gelöst. Das Biofluor wird durch die Radioaktivität des gebundenen ^3H -markierten Digitoxins zur Szintillation angeregt; diese wird dann im Flüssigkeits-Szintillationszähler (Packard Tricarb Modell 3380) gemessen. Die von ihm ausgedruckten "counts per minute" (cpm) werden unter Korrektur des Quencheffektes in "desintegrated counts per minute" (dpm) umgerechnet. Der Quench berücksichtigt eventuell vorhandene Trübung oder Verdunkelung der Messflüssigkeit, die den Durchtritt der Lichtreize verhindern. Nun wird eine Eichkurve gezeichnet, zu deren Erstellung die Konzentration der Eichlösungen einerseits und die dazu gehörigen gemessenen dpm-Werte andererseits eingetragen werden.

Dieser Kurve werden dann die aus den Patientenproben ermittelten Werte zugeordnet und daraus die tatsächlichen Mengen des darin enthaltenen Digitoxins bestimmt.

Versuchsanordnung

Das Digitoxin wurde in dem Versuch A mit der Dosierung von 1,1 mg/Tier und in zweien der Versuchsreihe B mit einer Dosis von 11 mg/Tier in Form der Digitallösung der Wirtschaftsgenossenschaft deutscher Tierärzte (WdT) angewandt. Es liegt in diesem Präparat in der Konzentration von 0,11 mg pro ml vor.

Für alle folgenden Versuche wurde, da die zu injizierenden Mengen zu groß geworden wären, eine eigene Lösung hergestellt. Hierbei wurde Digitoxin als Reinsubstanz in 1,2 Propandiol gelöst. Die damit erreichte Konzentration lag um etwa das zehnfache höher, d.h., in 1 ml Flüssigkeit war 1 mg Digitoxin enthalten.

Das Digitoxin wurde jeweils in die Vena jugularis injiziert und dort auch das Blut entnommen.

Die Zeitpunkte für die Blutentnahmen waren beim ersten Versuch anders gelegt als bei den darauffolgenden Experimenten, da zu Beginn noch keine Erfahrungen bezüglich der Ausscheidungsdauer des Digitoxins vorhanden waren.

Erst nach Vorliegen der im ersten Versuch gewonnenen Erkenntnisse wurden die Entnahmezeitpunkte für die weiteren Untersuchungsreihen fixiert und in der Folge beibehalten.

Vor der Injektion des Digitoxins wurde ein Leerwert entnommen, die weiteren Blutentnahmen wurden nach 30 Minuten sowie nach 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Stunden vorgenommen.

Bei den Versuchen mit mehrfachen Applikationen von Digitoxin sind die Entnahmeintervalle dem jeweiligen Versuchsziel angepaßt und entsprechend gekennzeichnet worden.

Die Blutproben wurden mit den Antikoagulans Vetren (R) der Firma Promonta, Hamburg, versetzt und danach zentrifugiert.

Die somit gewonnenen Plasmafraktionen wurden gekühlt und nach dem Ende des Versuchs auf ihren Gehalt an Digitoxin hin untersucht.

Jeweils vor der Blutentnahme wurde die Herzfrequenz der Probanden auskultatorisch ermittelt und notiert.

ERGEBNISSE

Ergebnisse eines Versuches am erwachsenen Rind mit einer (bislang zur Therapie empfohlenen) Digitoxindosis von 1,1 mg pro Tier (Versuch A)

Zu diesem Versuch wurde das Rind VT₁ herangezogen und diesem nach der Applikation von 1,1 ml Digitoxin, was einer Dosis von 0,003 mg pro kg Körpergewicht entsprach, die Blutproben zu folgenden Zeiten entnommen: nach 15 Minuten, sowie nach 3, 7, 9, 23, 24, 25, 26 und 27 Stunden. Bei der Bestimmung des Digitoxin-Plasmaspiegels wurde nach 15 Minuten mit 1,8 ng/ml der Höchstwert gemessen; in allen später gewonnenen Blutproben war kein Digitoxin mehr nachweisbar. Die Pulsfrequenz blieb während des gesamten Versuches unverändert.

Ergebnisse von drei Versuchen an erwachsenen Rindern mit einmaliger intravenöser Applikation von je 11 mg Digitoxin pro Tier (Versuchsreihe B)

Zu diesen Versuchen wurden die Tiere VT₂, VT₃ und VT₄ herangezogen, alle drei waren Färsen. Aus ihren verschiedenen Körpergewichten von 300, 650 und 550 kg resultierten unterschiedliche Dosen pro kg Körpergewicht; diese und die ermittelten Werte für Herzfrequenz und Digitoxin-Plasmaspiegel sind in der Tabelle Nr. 2 aufgeführt; der Verlauf der Plasmaspiegel ist aus dem Diagramm (Abbildung 3) ersichtlich.

Tabelle 2: Herzfrequenz und Digitoxinplasmaspiegel nach intravenöser Injektion von 11 mg Digitoxin bei drei erwachsenen Rindern
(Dosisangaben für die einzelnen Rinder in mg/kg Körpergewicht)

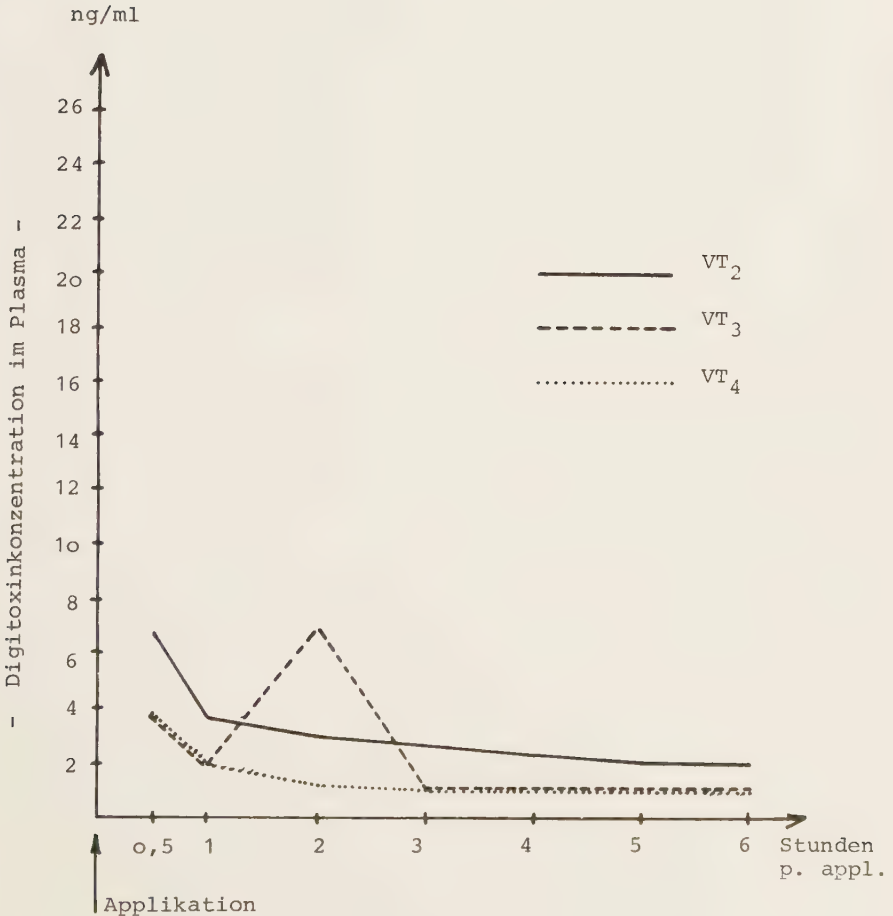
Stunden post inject.	V e r s u c h s t i e r e					
	VT ₂		VT ₃		VT ₄	
	Digitoxin-Dosis in mg pro kg KGW					
	o,037		o,017		o,02	
	HF	DPS	HF	DPS	HF	DPS
0	72	0	68	0	76	0
0,5	68	6,7	60	3,6	72	3,8
1	68	3,6	60	1,8	72	1,8
2	68	2,9	68	6,9	68	1,2
3	68	-	68	1,0	72	1
4	72	2,2	68	1,0	72	<1
5	72	1,9	68	1,0	72	<1
6	72	1,9	68	1,0	72	<1

- = Die Blutspiegelbestimmung war aus technischen Gründen nicht möglich

HF = Herzfrequenz in Minuten

DSP = Digitoxinplasmaspiegel in ng/ml

Abbildung 3: Digitoxinkonzentration im Plasma nach einmaliger intravenöser Applikation von je 11 mg Digitoxin bei den erwachsenen Rindern VT₂, VT₃ und VT₄



Aus dem Verlauf der Plasmakonzentration von Digitoxin wird ersichtlich, daß zwei der drei Kurven einen gleichmäßigen Abfall zeigten, wogegen bei einer nach 2 Stunden ein relativ hoher Wert im Plasma vorlag. Da dieser jedoch stark aus der Reihe der anderen Ergebnisse fällt, dürfte er meßtechnisch bedingt gewesen sein. Die Herzfrequenz der Versuchstiere sank nach der Applikation zunächst etwas ab ging aber bei zwei Tieren nach spätestens vier Stunden wieder zum Ausgangswert zurück. Beim dritten Tier blieb eine etwas erniedrigte Herzfrequenz bis zum Versuchsende bestehen.

Ergebnisse von neun Versuchen an erwachsenen Rindern mit einmaliger intravenöser Applikation von jeseils 20 mg Digitoxin/Tier (Versuchsreihe C)

Zu diesen Versuchen wurden folgende Tiere benutzt:

Die Färsen VT₃, VT₄ und VT₁₀ und die Kühe VT₅, VT₆ (zweimal), VT₇, VT₈ und VT₉.

Die sich aus den verschiedenen Körpergewichten von 360 bis 650 kg ergebenden Dosen pro kg Körpergewicht sind in der folgenden Tabelle (Tab. 3) enthalten. Ebenso sind dort die gefundenen Herzfrequenzen und die ermittelten Plasmaspiegel aufgeführt. Dazu sind in zwei Gruppen die Verlaufskurven der Digitoxinplasmaspiegel in Diagrammen zeichnerisch wiedergegeben (Abb. 4 und 5).

Tabelle 3: Herzfrequenz und Digitoxinplasmaspiegel nach intravenöser Injektion von
20 mg Digitoxin beim erwachsenen Rind
(Dosisangaben für die einzelnen Rinder in mg pro kg Körpergewicht)

	VT ₃	VT ₄	VT ₅	VT ₆	VT ₇	VT ₈	VT ₉	VT ₁₀	VT ₆
	Digitoxindosis in mg pro kg Körpergewicht								
	0,031	0,036	0,045	0,034	0,034	0,031	0,034	0,055	0,034
Stunden	HF	HF	HF	HF	HF	HF	HF	HF	HF
p. inj.	DPS	DPS	DPS	DPS	DPS	DPS	DPS	DPS	DPS
0	60	68	68	60	64	72	56	72	64
0,5	44	44	60	56	48	44	48	48	52
1	44	44	60	56	48	44	48	52	48
2	44	44	60	56	52	52	48	60	56
3	44	48	60	60	56	52	48	64	60
4	48	48	64	60	56	60	48	72	60
5	44	52	68	-	60	60	48	72	56
6	56	56	68	0,7	2,6	60	52	72	60

- = Blutspiegelbestimmung war aus technischen Gründen nicht möglich

HF = Herzfrequenz

DPS = Digitoxinplasmaspiegel in ng/ml Plasma

Abbildung 4: Digitoxinkonzentration im Plasma nach einmaliger intravenöser Applikation von je 20 mg Digitoxin bei den erwachsenen Rindern VT₃, VT₄, VT₅, VT₆ und VT₇

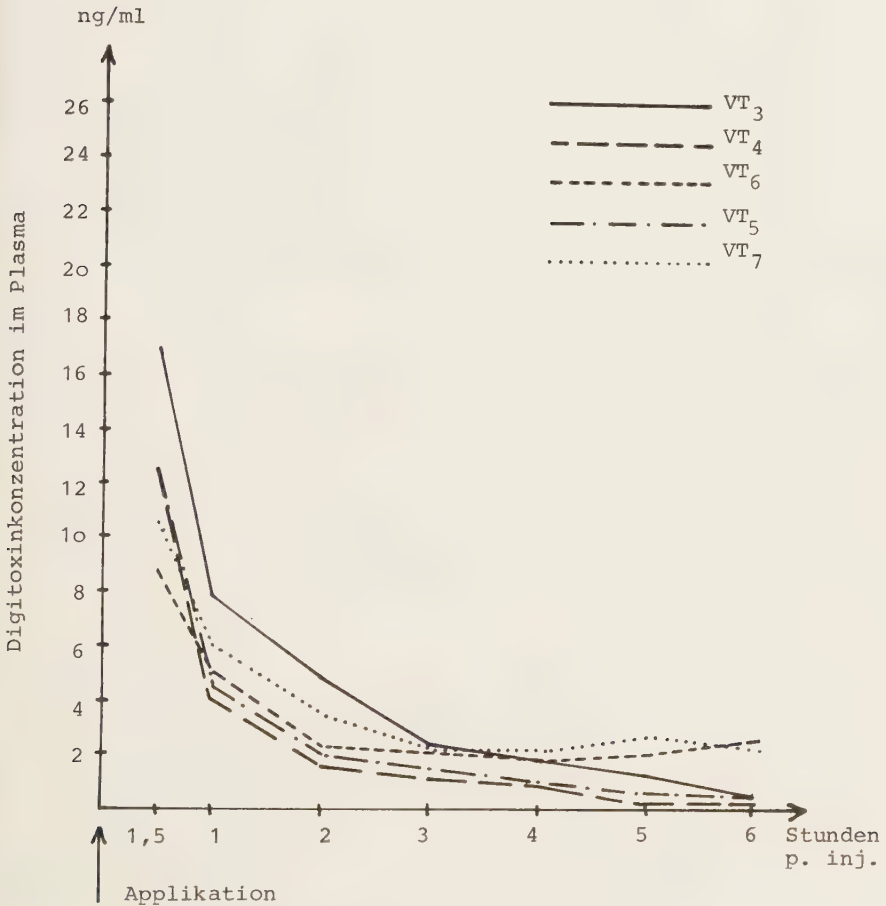
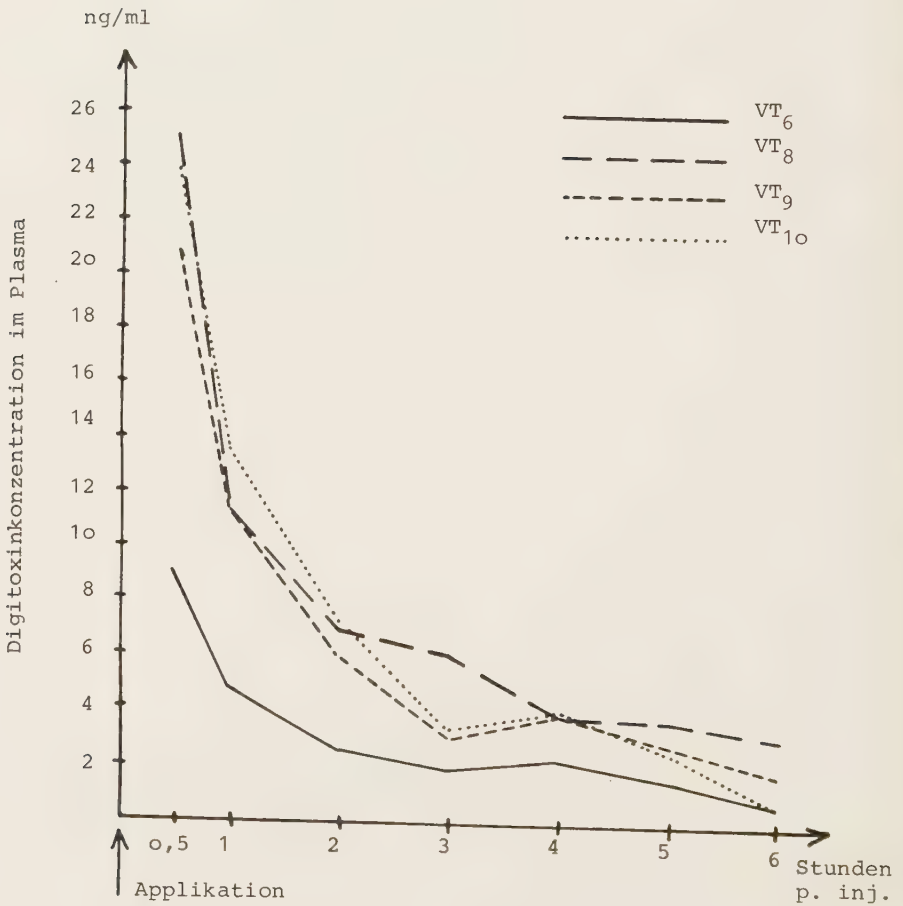


Abbildung 5: Digitoxinkonzentration im Plasma nach einmaliger intravenöser Applikation von je 20 mg Digitoxin bei den erwachsenen Rindern VT₆, VT₈, VT₉ und VT₁₀



Aus den Verlaufskurven der Plasmaspiegel nach Applikation von 20 mg Digitoxin pro Rind ergibt sich folgendes Bild:

30 Minuten nach der Injektion traten Werte von 8,7 bis 25 ng Digitoxin pro ml Plasma auf; danach sank die Konzentration jedoch rasch ab, so daß eine halbe Stunde später nur noch Gehalte von 4,2 bis 13,5 ng/ml nachzuweisen waren.

Auch im weiteren Versuchsverlauf hielt der Rückgang der Konzentrationen im Plasma an, wenn auch nicht mehr in der Größenordnung wie zu Versuchsbeginn. Am Ende der Untersuchungen - 6 Stunden nach der Injektion - waren dann noch Werte von 0,3 bis 3,2 ng/ml aufzufinden.

Daraus kann geschlossen werden, daß der Digitoxin-Abbau sich auch in dieser Phase noch relativ schnell fortsetzte.

Die Herzfrequenz war eine halbe Stunde nach Versuchsbeginn gegenüber dem Ausgangswert durchwegs reduziert, und zwar um minimal 7 bis maximal 39 %

Die Frequenz stieg in der Folgezeit nicht in dem starken Maße an, in dem der Plasmaspiegel abfiel, jedoch hatte sie zu Versuchsende stets wieder wesentlich höhere Werte erreicht, als sie 30 Minuten nach Versuchsbeginn vorlagen.

Ergebnisse von zwei Versuchen an erwachsenen Rindern mit
mehrfacher intravenöser Applikation von je 20 mg Digitoxin
pro Tier an fünf aufeinanderfolgenden Tagen
(Versuchsreihe D)

Bei diesen beiden Versuchen wurde die Dosis von jeweils 20 mg Digitoxin zwei Rindern an fünf aufeinanderfolgenden Tagen appliziert.

Die Injektionen erfolgten immer zur selben Tageszeit, also genau alle 24 Stunden.

Die Blutentnahmezeiten lagen jeweils vor der neuerlichen Applikation und 6 Stunden nach ihr.

Bei dem zweiten der beiden Versuche wurde zusätzlich jeweils 30 Minuten nach der Injektion eine weitere Blutprobe genommen.

Diese Zeitpunkte wurden so gewählt, um Werte zu erhalten, die mit denen der vorangegangenen Versuchsreihen vergleichbar sind.

Für den ersten der beiden Dauerversuche diente das Rind VT₁₁; die tägliche Dosis betrug 0,04 mg pro kg Körpergewicht.

Die ermittelten Digitoxinplasmaspiegel und Herzfrequenzen sind in der nachfolgenden Tabelle (Tab. 4) einzusehen.

Tabelle 4: Herzfrequenz und Digitoxinplasmaspiegel während eines Versuchs mit täglicher Applikation von 20 mg Digitoxin bei Rind VT₁₁

	Stunden post 1. Applikation	Herzfrequenz pro Minute	Digitoxinplasma- spiegel - ng/ml
1. Tag	0	80	0
	6	80	0,25
2. Tag	24	84	0
	30	80	2,6
3. Tag	48	80	0,25
	54	84	8,2
4. Tag	72	80	0
	78	80	0,75
5. Tag	96	80	0
	102	80	0,65

Der zweite Versuch mit täglicher Applikation von je 20 mg Digitoxin wurde an der Kuh VT₁₂ vorgenommen.

Die Dosis pro kg Körpergewicht machte bei ihr 0,036 mg aus.

Die nachstehende Tabelle (Tab. 5) gibt die ermittelten Werte für Herzfrequenz und Plasmaspiegel an den fünf Versuchstagen wieder.

Tabelle 5: Herzfrequenz und Digitoxinplasmaspiegel während eines Versuches mit täglicher Applikation von 20 mg Digitoxin bei Rind VT₁₂

	Stunden post 1. Applikation	Herzfrequenz pro Minute	Digitoxinplasma- spiegel - ng/ml
1. Tag	0	80	0
	0,5	76	6,7
	6	84	0
2. Tag	24	80	0
	24,5	76	10,3
	30	80	0
3. Tag	48	84	0
	48,5	80	5,6
	54	84	0
4. Tag	72	84	0
	72,5	80	10,3
	78	80	0
5. Tag	96	80	0
	96,5	80	5,4
	102	80	0

Aus beiden Versuchen wird ersichtlich, daß sich sowohl der Digitoxinspiegel als auch die Herzfrequenz in etwa in den von den bisherigen Versuchen gewohnten Bereichen bewegten.

Bei VT₁₁ trat zwar zu Versuchsmitte am dritten Tage ein relativ hoher 6-Stunden-Wert auf, die nachfolgenden Plasmaspiegel lagen jedoch in der gleichen Größenordnung wie in den anderen Versuchen.

Bei VT₁₂ waren nur jeweils 30 Minuten nach den täglichen Injektionen Digitoxinplasmaspiegel nachweisbar, sechs Stunden später war durchwegs kein Digitoxin mehr nachweisbar; dieser Befund wich von den vorangegangenen Versuchen etwas ab.

Auch die Pulsfrequenzen differierten etwas zu den gewohnten Werten: sie fielen nach den einzelnen Injektionen bei beiden Tieren nur wenig oder zum Teil gar nicht ab.

Qualitativ erfolgte die Elimination des Digitoxins aus dem Organismus bei wiederholter Anwendung jedoch in derselben Art und Weise wie bei Einzelapplikationen, d.h., es tritt weder eine Kumulation noch eine beschleunigte Ausscheidung ein.

Ergebnis eines Versuches am erwachsenen Rind mit zweimaliger intravenöser Applikation von je 20 mg Digitoxin im Abstand von 6 Stunden (Versuch E)

Um die Auswirkung einer hohen Dosis Digitoxin auf den Organismus zu prüfen, wurden dem Versuchstier VT₁₃, Gewicht 300 kg, zweimal in 6stündigem Abstand jeweils 20 mg Digitoxin injiziert, was einer Dosis von je 0,066 mg Digitoxin pro kg Körpergewicht entsprach.

Die Auswirkungen auf die Herzfrequenz und die gemessenen Plasmaspiegel sind aus der nachfolgenden Tabelle (Tab. 6) ersichtlich.

Tabelle 6: Herzfrequenz und Digitoxin-Plasmaspiegel während eines Versuchs mit zweimaliger Applikation von jeweils 20 mg Digitoxin im Abstand von 6 Stunden bei einem erwachsenen Rind

Stunden post 1. Applikation	Herzfrequenz pro Minute	Digitoxinplasma- spiegel - ng/ml
0	64	0
0,5	52	21,8
1	44	11,4
2	52	14,8
3	52	5,5
4	52	11,4
5	52	3,8
6	52	3,0

2. Applikation
von 20 mg
Digitoxin

6,5	36	19,7
7	52	15,8
8	56	8,6
9	56	5,2
10	60	7,5
11	60	6,4
12	64	5,9

Voranstehender Tabelle ist zu entnehmen, daß auch bei zwei so kurz aufeinanderfolgenden Digitoxin-Applikationen keine überhöhten Plasmaspiegel entstanden und der Abbau des Medikamentes auch in diesem Falle schnell erfolgte.

Bei der Kontrolle der Herzfrequenz konnten unmittelbar nach der zweiten Injektion deutliche bradykarde Rhythmusstörungen festgestellt werden; diese können als erstes Anzeichen einer Intoxikation interpretiert werden.

DISKUSSION

Ziel der Untersuchungen sollte es ein, diejenige Digitoxindosis beim Rind zu ermitteln, die ausreicht, einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel herzustellen bzw. eine befriedigende kardiale Wirkung auszulösen.

Da bei der Auswertung der Versuchsergebnisse der Konzentration des Digitoxins im Plasma ein hoher Aussagewert beigemessen wird, ist es angezeigt, zunächst nochmals auf die Variablen einzugehen, denen die Digitoxinwirkung im Körper unterliegt.

Bei der Bestimmung der Digitoxin-Wirkstoffspiegel wird - wie bereits erwähnt - sowohl der an Eiweiß gebundene, als auch der nicht gebundene Anteil gemessen. Da am Herzen jedoch nur die ungebundene Fraktion wirksam ist, könnte bei Individuen mit vergleichsweise geringerer oder höherer Proteinbindung die Glykosidwirkung am Herzen trotz gleichen Plasmaspiegels stärker oder schwächer sein. Da aber kein Grund besteht, auch beim Rind (wie bei anderen Tieren) von einer Bindung von ca. 90 - 97 % des Digitoxins an Eiweiß auszugehen, kann auch hier angenommen werden, daß eine Plasmakonzentration im ohnehin breiten Bereich von ca. 10 bis 30 ng/ml nötig ist, damit Digitoxin eine ausreichende therapeutische Wirkung auf den Herzmuskel ausübt.

Der bei dem Versuch mit 1,1 mg Digitoxin pro erwachsenem Rind ermittelte Wirkstoffspiegel von 1,8 ng/ml, der zudem lediglich 15 Minuten nach Applikation nachweisbar war, muß daher als viel zu niedrig angesehen werden. Dies bestätigte sich auch bei der Überprüfung der Herzfrequenz: sie erfuhr praktisch keinerlei Veränderung.

Ebenso wurden bei den Versuchen mit jeweils 11 mg Digitoxin nur unzureichende Plasmaspiegel erzielt. Der Herzfrequenz nach zu urteilen kamen bei dieser Dosierung jedoch bereits leichte Einwirkungen auf den Herzmuskel zustande; diese waren aber, bis auf eine Ausnahme, nicht von langer Dauer.

Erst bei einer einmaligen Dosis von 20 mg Digitoxin wurden Blutspiegelwerte von 8,7 bis 25 ng/ml erreicht. Bei diesen als therapeutisch wirksam zu erachtenden Plasmakonzentrationen kam es dann auch zu deutlichen Einflüssen auf die Herzfrequenz. In allen Fällen trat eine Reduzierung der Schlagzahl ein; sie ging in ausgeprägten Fällen bis zu 39 %.

Auch von BELZ und RIEDLINGER (1980) konnte nach Digitoxingaben beim gesunden Menschen eine deutliche Frequenzverlangsamung festgestellt werden. Dabei fiel jedoch auf, daß sogar bei großen Patientenkollektiven der Rückgang der Herzfrequenz nicht proportional zur Höhe der Dosierung (von 0,06 bis 0,1 mg pro Person) war.

Bei denjenigen Untersuchungen mit einmaliger Applikation von 20 mg Digitoxin konnte in Einzelfällen eine ähnliche Beobachtung gemacht werden: Obwohl bei VT₈ mit 0,031 mg pro kg die niedrigste Dosierung vorlag, war das Absinken der Herzfrequenz um 39 % am stärksten und der Plasmaspiegel mit 25 ng/ml am höchsten. Auch bei VT₃ war ähnliches festzustellen. Hierbei handelte es sich jedoch um sehr adipöse Tiere mit einem Körpergewicht von 640 bzw. 650 kg.

Für Digitoxin ist, ebenso wie für andere Herzglykoside, das Phänomen bekannt, daß es kaum in das Fettgewebe des Körpers eingelagert wird (BENTHE, 1975) und es deshalb als Verteilungsraum verloren geht. Daher können trotz vergleichsweise geringer Dosis pro kg Körpergewicht oft hohe Glykosidplasmaspiegel gefunden werden.

Die Dauer bis zum Wirkungseintritt von Digitoxin nach intravenöser Applikation beim Menschen wird von LARBIG (1975) mit 30 bis 120 Minuten angegeben, für Strophanthin jedoch Intervalle von 2 bis 10 Minuten. Die Ausscheidung des Digitoxins verläuft beim Menschen sehr langsam, die des Strophanthins im Gegensatz dazu sehr schnell.

Für die Pharmakokinetik des Digitoxins beim Rind dagegen ist es typisch, daß es nach einem sehr schnellen Wirkungseintritt zu einem für Digitoxin vergleichsweise raschen Abklingen des kardialen Effektes und des Blutspiegels kommt. Als Zeichen des schnellen Wirkungseintritts konnte in allen Fällen bereits wenige Minuten nach Applikation des Digitoxins eine deutliche Verlangsamung der Herzreaktionen festgestellt werden.

Der schnelle Abfall des Wirkstoffspiegels im Blut bzw. der rasche Rückgang der kardialen Effekte am Erfolgsorgan wird beim Rind im Ausscheidungsmodus zu suchen sein: Die Leber kann wahrscheinlich das Digitoxin in unveränderter Form sehr leicht und in hoher Menge an Glucuronsäure koppeln und dadurch zu wasserlöslichen Metaboliten umwandeln, die dann über die Faeces eliminiert werden.

Möglicherweise kommt es beim Rind zu einer Digitoxinausscheidung, die der von BENTHE (1980) beim Hund beschriebenen - sowohl quantitativ als auch qualitativ - sehr ähnlich ist.

Aufgrund des langsamen Abbaues von Digitoxin beim Menschen und ebenso bei der Katze ist bei diesen Spezies mit Kumulation nach täglich aufeinanderfolgenden Applikationen von hohen Dosen zu rechnen.

Um die bei der Versuchsreihe C gefundenen Ergebnisse zu bestätigen und um Anhaltspunkte für eine eventuell eintretende Kumulation des Digitoxins zu gewinnen, wurde in der

Versuchsreihe D fünf Tage lang eine Menge von 20 mg Digitoxin täglich verabreicht. Hierbei konnte festgestellt werden, daß Digitoxin im Organismus des Rindes nicht kumuliert. Digitoxin war 24 Stunden nach dessen Gabe nicht mehr oder nur noch in Spuren im Plasma der Tiere nachweisbar. Auch wiederholte Applikationen in den genannten Intervallen bewirkten keine höheren Blutspiegelwerte als nach einmaliger Anwendung.

Die rasche Ausscheidung des Digitoxins beim Rind und die Verträglichkeit hoher Dosen wurde noch deutlicher, als zwei Injektionen von jeweils 20 mg Wirkstoff innerhalb von 6 Stunden verabreicht wurden, was einer Dosis von je 0,066 mg/kg KGW entsprach. Zwar traten unmittelbar nach der zweiten Gabe kurzzeitig bradykarde Herzrhythmusstörungen auf, der Wirkstoffspiegel fiel jedoch in den folgenden 6 Stunden in etwa wie gewohnt ab. Das Auftreten dieser Rhythmusstörungen muß als Anzeichen einer intoxicativen Reaktion bewertet werden, das Allgemeinbefinden des Tieres war jedoch auch in diesem Stadium ungestört.

Die vorliegenden Ergebnisse wurden zwar an einer kleinen Tierzahl und nur an gesunden Probanden gewonnen. Sie lassen aber klar erkennen, daß die bislang zur Therapie herzkranker Rinder empfohlenen Digitoxindosen viel zu niedrig angesetzt sind. Es darf angenommen werden, daß Mengen erforderlich sind, die denen entsprechen, mit denen bei den Versuchstieren eine kardiale Reaktion hervorgerufen werden konnte. Dieser Effekt wurde bei den benutzten Versuchstieren von 300 bis 650 kg Körpergewicht mit einer Dosis von 20 mg/Tier/Tag erreicht, d.h., mit 0,031 bis 0,066 mg Digitoxin/kg Körpergewicht. Bei dieser Dosierung waren keinerlei Intoxikationssymptome feststellbar.

Aufgrund seines schnellen Wirkungseintrittes eignet sich Digitoxin beim Rind vor allem zur Behandlung akuter Herzmuskelschwächen, die ohnehin das Haupteinsatzgebiet der Herzglykoside in der Buiatrik darstellen dürften. Ebenso könnte an eine Anwendung vor extremen kardialen Belastungen (Transporte, Narkose) gedacht werden, wie sie von DIEKMANN (1974) für das Schwein empfohlen wurde.

Wie aus den Untersuchungen hervorgeht, liegt die Halbwertszeit von Digitoxin beim Rind (nach i.v. Applikation) zwischen 2 und 3 Stunden. Bei einer Dauermedikation wäre daher die Applikation in relativ kurzen Intervallen zu wiederholen. Bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse sollten jedoch aus Vorsichtsgründen die Abstände besser etwas weiter gehalten, und es sollte vor allem nach Wirkung dosiert werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen dieser Arbeit sollte diejenige Digitoxin-dosis beim Rind ermittelt werden, die ausreicht, einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel herzustellen bzw. eine befriedigende kardiale Wirkung auszulösen.

Die Bestimmung des Digitoxinplasmaspiegels erfolgte mit Hilfe des Radioimmunassays, die kardiale Wirkung wurde durch Auskultation des Herzens mit Erfassung der Herzfrequenz festgestellt.

Zuerst wurden die in der Literatur angegebenen Dosierungen auf ihre Wirksamkeit überprüft. Dann sollte diejenige Dosis gefunden werden, die ausreicht, einen beim Rind als therapeutisch wirksam zu erachtenden Blutspiegel herzustellen. Diese Menge wurde daraufhin täglich appliziert, um eine eventuell vorhandene Kumulationsneigung des Digitoxins beim Rind herauszufinden.

Zusätzlich wurde, um die Verträglichkeit des Digitoxins zu überprüfen, einem leichten Rind zweimal innerhalb kurzer Zeit eine relativ hohe Dosis Digitoxin verabreicht.

Zu Beginn der Arbeit wurde einem erwachsenen Rind 1,1 mg Digitoxin (0,003 mg pro kg Körpergewicht) intravenös appliziert; der maximale Plasmaspiegel betrug nach 15 Minuten 1,8 ng Digitoxin pro ml Plasma, die Herzfrequenz blieb unverändert.

Als nächstes wurde drei erwachsenen Rindern 11 mg Digitoxin (0,017 bis 0,037 mg pro kg Körpergewicht) intravenös injiziert; als höchster Halbstunden-Wert im Plasma

wurden 7,6 ng/ml gemessen. Erste Anzeichen einer Digitoxinwirkung am Herzen wurden erkennbar.

Nach einmaliger intravenöser Gabe von jeweils 20 mg Digitoxin an neun erwachsene Rinder (0,031 bis 0,055 mg pro kg Körpergewicht) wurden maximale Plasmaspiegel von 8,7 bis 25 ng Digitoxin pro ml Plasma nach 30 Minuten erreicht. Es war eine deutliche Wirkung auf das Myokard nachweisbar: eine halbe Stunde nach Applikation waren Herzfrequenzen zu ermitteln, die um 7 % bis 39 % unter dem Ausgangswert lagen.

Bei täglicher Verabreichung von 20 mg Digitoxin über fünf Tage an zwei erwachsene Rinder wurde die Kumulationsneigung des Digitoxins beim Rind überprüft: Auch in dieser Versuchsreihe wurde das Herzglykosid in der aus den vorangegangenen Versuchen gewohnten Weise abgebaut; es trat keine Anhäufung im Organismus auf.

Nach zweimaliger intravenöser Gabe von jeweils 20 mg Digitoxin innerhalb von 6 Stunden an ein erwachsenes Rind von 300 kg (Dosis jeweils 0,066 mg pro kg Körpergewicht) konnten kurz nach der zweiten Injektion Rhythmusstörungen nachgewiesen werden, die als erste Anzeichen einer Intoxikation interpretiert werden können. Im Allgemeinbefinden zeigte sich das Tier jedoch ungestört.

Beim Auskultieren der Herzaktionen konnte festgestellt werden, daß die Glykosidwirkung beim Rind im Gegensatz zum Glykosideffekt beim Menschen bereits wenige Minuten nach der intravenösen Injektion eintritt.

Insgesamt gesehen scheint der Digitoxin-Blutspiegelverlauf beim Rind dem von BENTHE (1980) beim Hund beschriebenen

ähnlich zu sein: Nach einem steilen Wirkstoffanstieg nach der Injektion kommt es zu einem schnellen Abfall, so daß 24 Stunden p. appl. Digitoxin nicht mehr oder nur noch in Spuren im Plasma der Tiere nachweisbar ist.

SUMMARY

Experiments were carried out in order to determine the dosage of digitoxin necessary to produce a therapeutic blood level and sufficient cardiac effect in cattle.

Digitoxin concentrations in plasma were measured by radioimmunoassay, cardiac effects were evaluated clinically by auscultation and determination of heart rate.

First, dosages indicated in the literature were tested for efficacy. Subsequently a dosage was to be found which was sufficient to produce a blood level that was regarded as therapeutically effective. This dosage was administered daily in order to detect possible cumulative effects of digitoxin in cattle.

In addition a relatively high dose of digitoxin was given twice within a short period of time to a heifer in order to test systemic tolerance of digitoxin.

Initially, 1,1 mg of digitoxin (3 mcg/kg bodyweight) were administered i.v. to an adult cow. The maximum plasma level of 1,5 ng/ml was reached after 15 minutes. Heart rate remained unchanged.

Next, three adult cows were dosed i.v. with 11 mg of digitoxin (17 to 37 mcg/kg bodyweight). The highest plasma level at 30 minutes post inj. was 7,6 ng/ml. Clinically, signs of a cardiac effect were detectable.

Following single i.v. doses of 20 mg digitoxin in 9 adult cows (31 to 55 mcg/kg bodyweight) maximum plasma levels of 8,7 to 25 ng/ml were attained 30 minutes post inj. Marked effects on the myocardium were detectable: at 30 minutes post inj., heart rates were 7 - 39 % below initial rates.

Possible cumulative effects were tested by daily administration of 20 mg of digitoxin for five days in two adult cows: digitoxin was eliminated as quickly as in precious series, no cumulation occurred.

Following two i.v. injections of 20 mg of digitoxin within 6 hours in a heifer of 300 kg (2 x 66 mcg/kg bodyweight), cardial arrhythmias were detectable shortly after the second injection. These arrhythmias can be interpreted as first clinical signs of intoxication. However the general condition of the animal appeared undisturbed.

Heart auscultation revealed that, in cattle, in contrast to humans, the effect of digitoxin appears within minutes following i.v. injection.

On the whole the course of digitoxin blood levels in cattle seem similar to those in dogs describes by BENTHE (1980): after an initial sharp rise a rapid fall sets in, so 24 hours p. appl. from Digitoxin nothing or nearly nothing was detectable in plasma of animals.

LITERATURVERZEICHNIS

ALKEN, R.G. (1980)

Digitalisblutspiegeluntersuchungen

Der inform. Arzt 8:12, 32-36

ASMUSSEN, B., H. FLASCH und G. ULEX (1977)

Galenische Entwicklung und Bioverfügbarkeit.

Pharma-Forschung, Beiersdorf AG., Hamburg

AUGSBERGER, A. (1954)

Quantitatives zur Therapie mit Herzglykosiden.

II. Mitteilung: Kumulation und Abklingen der Wirkung.

Klin. Wschr. 32, 945-951

AUST, P.E. und G.G. BELZ (1980)

Die Bedeutung des Glykosidspiegels bei der Digitalis-therapie.

Med. Klin. 75, 650-653

BEIERSDORF AG, Hamburg (1981)

Standardinformation für Krankenhausapotheker zum Fertigarzneimittel Tardigal^(R). Stand 1.1.1981

BELZ, G.G. und G. SCHMIDT-VOIGT (1971)

Entoptische Farberscheinungen unter Digitalis-Therapie.

Fortschr. Med. 89, 93-96

BELZ, G.G. und R. ERBEL (1979)

Na⁺-K⁺-ATPase-Assay und ⁸⁶Rb-Erythrozyten-Assay
zum Nachweis von Digitoxin.

In: GREEF K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York,
S. 13-20

BELZ, G.G. und G. RIEDLINGER (1980)

Nichtinvasive Untersuchungen zur kardialen Wirkung
niedriger Digitoxin-Erhaltungsdosen.
Z. Kardiologie 68, 296-306

BENTHE, H.F. (1975)

Organverteilung verschiedener Herzglykoside.
In: JAHRMÄRKER, H. (Hrsg.): Digitalistherapie.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York,
S. 19-37

BENTHE, H.F. (1980)

Mündl. Mitteilung

BERNUTH, G. von und D. LANG (1978)

Digitoxin-Dosierung bei Neugeborenen.
Dtsch. Med. Wschr. 103, 289-293

BODEM, G. (1975)

Bestimmungsmethoden und klinische Interpretation
von Digitalisblutspiegeln.
In: JAHRMÄRKER, H. (Hrsg.): Digitalistherapie.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York,
S. 38-46

BODEM, G. (1978)

Therapie mit Herzglykosiden
Therapiewoche 28, 6730-6735

BOHN, F.K. (1968)

Beitrag zur Therapie von Lungen- und Herzerkrankungen
des Pferdes.

Prakt. Tierarzt 48, 107-109

BOHN, F.K. (1981)

Digitalis in der Kleintierpraxis.

Prakt. Tierarzt 62, 394-398

BOUZO, H. (1977)

Klinische Erfahrungen in der Behandlung von Herz-
insuffizienzen.

Med. Welt 28, 143-148

DAVIS, L. E. und S. GARB (1963)

Treatment of a cow with congestive heart failure

J. Am. Vet. Med. Ass. 142, 255-257

DEMERS, H.G. (1977)

Nieren- und Hochdruckkrankheiten.

Zeitschrift für klinische Nephrologie und ihre

Randgebiete 6:1, 22-25

DEMERS, H.G. (1978)

Glykosidtherapie im Alter. Die Behandlungsmöglich-
keiten mit Digoxin und Digitoxin bei Herzinsuffi-
zienz.

Der inform. Arzt 6, 51-57

DEMERS, H.G. (1979)

Digitoxin als Alternative in der Therapie der Herz-
insuffizienz.

Therapiewoche 29, 3419-3421

DEMERS, H.G. (1980)

Neue Erkenntnisse in der Digitalistherapie.
Diagnostik und Intensivtherapie 9, 95-99

DETWEILER, D.K. (1977)

Cardial drugs.

In: MEYER, JONES, L., N.H. BOOTH und L.E. McDONALD
(Hrsg.): Veterinary pharmacology and therapeutics
(4. Aufl.)

The Iowa State University Press, S. 496-542

DIEKMANN, I. (1974)

Der Einfluß von β -Methyl-Digoxin auf die Herzfrequenz, das EKG, die Körpertemperatur sowie die Atemfrequenz beim Schwein während und nach einer Lauf- und Hitzebelastung.

Vet. med. Diss., Hannover

DOERING, W. und E. KÖNIG (1979)

Die Therapie der Herzinsuffizienz.
Pharmakotherapie 2, 85-94

DOERING, W. und E. KÖNIG (1981)

Chinidin erhöht den Digoxinspiegel.
Med. Klin. 76, 395-398

DOHERTY, I.E. und I.I. KANE (1973)

In: KREBS, R. (Hrsg.): Klinische Pharmakologie der Herzglykoside.

Straube-Verlag, Erlangen, S. 97

DONAT, K. (1981)

Moderne Therapie mit Herzmitteln.

In: Kardiologische Aspekte, Bd. 7, S. 5
Boehringer, Mannheim

DYCKMANS, I. und K. SCHMENGLER (1981)

Aktuelle Digitalistherapie.

Z. Allg. Med. 57, 1372-1377

EIKMEIER, H. (1970)

Therapie innerer Krankheiten der Haustiere.

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart

EIKMEIER, H. (1980)

Therapie innerer Krankheiten der Haustiere.

2. Aufl.

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 19

ELWERS, W. (1981)

Persönl. Mitteilung

ERDMANN, E. (1975)

Bestimmung der Herzglykosidkonzentration im Serum.

Internist 16, 185-199

ETTINGER, S.J. (1980)

Cardiovascular diseases.

In: KIRK, R.W. (Hsrg.): Current veterinary therapy
7. Aufl.

W.B. Saunders Co., Philadelphia London Toronto,
S. 293-390

EUROPÄISCHES ARZNEIBUCH (1974)

1. Aufl. Deutscher Apothekerverlag, Stuttgart,
Govi-Verlag GmbH., Frankfurt, S. 269

FENSTER, P.E. (1981)

Chinidin-Therapie, Vorsicht mit Digitalis.

Medical Tribune 16, 28

FISCHER, M. (1980)

Digitoxin - neu entdeckt.

Med. Klin. 75, 891-893

FLASCH, H. und N. HEINZ (1976)

Konzentration von Herzglykosiden in Myokard und
im Hirn.

Arzneimittelforschung 26, 1213-1216

FORTH, W. (1974)

Arzneimittelwechselwirkung aus der Sicht des
Pharmakologen.

Therapiewoche 42, 4716-4731

FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL (1977)

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxi-
kologie.

2. Aufl.

Bibliographisches Inst. Mannheim Wien Zürich

FRÖHNER, E. (1952)

Lehrbuch der allgemeinen Therapie für Tierärzte,
7. Aufl.

Fortschr. Med. 99, 665-668

GROSSE-BROCKHOFF, F., K.-J. HENGELS, W.P. FRITSCH,

B. GRABENSEE und T.U. HANSAMEN (1973)

Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion.

Dtsch. Med. Wschr. 98, 1547-1551

GROSSE-BROCKHOFF, F. und U. PETERS (1979)

Digitoxin bei chronischer Niereninsuffizienz.

In: GREEF, K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz.

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S. 177-190

GRÜNDER, H.-D. (1978)

Therapeutischer Index.

In: ROSENBERGER, G. (Hrsg.): Krankheiten des Rindes,
2. Aufl.

Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, S. 1334-1379

HAASIS, R. (1981)

Zur Glykosidtherapie

In: Kardiologische Aspekte, Bd. 6

Boehringer, Mannheim

HAPKE, H.G. (1975)

Toxikologie für Veterinärmediziner.

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 141

HEINECKER, R. (1980)

Praktische Therapie mit Herzglykosiden.

In: Kardiologische Aspekte, Bd. 1

Boehringer, Mannheim

HÜLLEMANN, K.D. (1980)

Medikamente in der Koronargruppe.

Münch. med. Wschr. 122, 897-900

HUTYRA, F. v., J. MAREK, R. MANNINGER und I. MOCSY

(1959)

Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere.

11. Aufl., Bd. 2

Gustav Fischer Verlag, Jena, S. 455-456

JAHRMÄRKER, H. (1972)

Therapie mit Herzglykosiden.

Therapiewoche 22, 948-966

JAHRMÄRKER, H. (1977)

Wann lohnt eine Digitalis-Blutspiegelbestimmung?
Münch. med. Wschr. 119, 1101-1102

KAHL, G.F. (1975)

Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln.
Intern. Prax. 15, 235-246

KLOSS, G. (1980)

Welcher Immunoassay?
Selecta 52, 4444-4445

KOCHSIEK, K. und N. RIETBROCK (1980)

Renaissance der Digitoxin-Therapie.
Münch. med. Wschr. 122, 1108-1110

KÖHLER, E. (1980)

Herzinsuffizienz.
Der inform. Arzt 8:2, 8-23

KOKENGE, F., S. JOST und K.-D. KOLENDA (1978)

Vergleichende Untersuchung über die Serumspiegel
von Digoxin und Digitoxin bei eingeschränkter
Nierenfunktion.
Therapiewoche 28, 1032-1036

KOLENDA, K.-D. (1976)

Neuere Aspekte der Pharmakokinetik und Arzneimittel-
interaktionen der Digitalisglykoside.
Med. Klin. 71, 1313-1320

KOLENDA, K.-D., St. JOST und F. KOKENGE (1978)

Digoxin oder Digitoxin?
Therapiewoche 28, 8726-8730

KRACKE, R. (1966)

Das additive Verhalten von Glykosiden der Digitalis lanata und ihre Bedeutung für die ambulante Behandlung der Herzinsuffizienz.

Med. Mschr. 20, 317-319

KRAFT-KINZ, J. (1966)

Herzglykoside in der Chirurgie.

Med. Klin. 61, 1386-1389

KRAMER, P. (1974)

Digitalistherapie bei Niereninsuffizienz.

Der Kassenarzt 14, 1688-1694

KRAMER, P. (1980)

Neue Gesichtspunkte zur Digitalistherapie bei Niereninsuffizienz.

In: HEILAND, A. und E. WEZTELS (Hrsg.): Pharmakotherapie bei Niereninsuffizienz.

Springer Verlag, Berlin Heidelberg

KRAMER, P. und F. SCHELER (1972)

Renale Eliminationskinetik verschiedener Herzglykoside.

Dtsch. Med. Wschr. 97, 1485-1490

KRAMER, P., J. HORENKAMP, B. WILLMS und F. SCHELER
(1970)

Das Kumulationsverhalten verschiedener Herzglykoside.

Dtsch. Med. Wschr. 95, 444-453

KRAMER, P. und F. SCHELER (1970)

Digitalis und Urämie.

Dtsch. Med. Wschr. 105, 848-850

KRAUPP, O., G. RABERGER und W. GROSSMANN (1970)

Blut- und Gewebsspiegelkurven sowie renale Ausscheidung von α -Acetyldigoxin bei intravenöser Darreichung am Hund.

In: Promota Schriften, Bd. 2: Zur Therapie der Herzinsuffizienz.

Promota, Hamburg, S. 35-50

KRAUTWALD, A. (1977)

Die Therapie der Herzinsuffizienz.

In: REINDELL, H. und H. ROSKAMM (Hrsg.):

Herzkrankheiten, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie.

Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York,

S. 410-457

KREBS, R. (1976)

Modifizierende Faktoren in der Glykosidtherapie.

Med. Klin. 71, 1759-1770

KUSCHINSKY, U. (1969)

Über die Bindungseigenschaften von Plasmaproteinen für Herzglykoside.

Path. Pharmak. 262, 388-393

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN (1976)

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl.

Thieme Verlag, Stuttgart

LARBIG, D. (1975)

Herzinsuffizienz: Digitalistherapie.

Therapiewoche 25, 48-61

LABRIG, D. (1981)

Aktuelle Digitalistherapie - klinische Gesichtspunkte.
Ärztl. Forschung 28:3, 3-14

LARBIG, D., V. RAFF und R. HAASIS (1979)

Aktuelle Fragen der Glykosidtherapie.
Therapiewoche 29, 5127-5135

LEHMANN, H.D. (1980)

Zur experimentellen und veterinär-klinischen
Pharmakologie der Herzglykoside.
Prakt. Tierarzt 61, 579-588

LEVY, M. (1979)

Pharmacokinetics of the digitalis glycosides.
In: GREEF, K. und H. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffi-
zienz.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York,
S. 76-83

LYDTIN, H. (1975)

Interaktion zwischen Herzglykosiden, β -Rezeptoren-
blockern und anderen Arzneimitteln.
In: JAHRMÄKER, H. (Hrsg.): Digitalistherapie.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York,
S. 96-104

MAHLSTEDT, J. (1980)

Welcher Immunoassay?
Selecta 52, 4443-4444

MAYER, E. (1938)

Der Einfluß von Digitalis und Strophanthin im EKG
des Rindes mit Untersuchungen zur Klärung der Natur
der darin auftretenden Strecke h.
Vet. med. Diss., München

MERTZ, D.P. (1980)

Pharmakotherapie bei Niereninsuffizienz.

3. Aufl.

Boehringer, Mannheim, S. 171

MICHEL, D. (1977)

Das sogenannte Altersherz und seine Behandlung.

Therapiewoche 27, 5425-5433

MÜLLER, H., H. BRÄNNER, M. REINHARDT und G. FÖRSTER
(1976)

Serumdigoxinbestimmung mit EIA und RIA.

Ärztl. Lab. 22, 399-402

OCHS, H.R. und I. PABST (1980)

Chinidin und Digitoxin.

Der inform. Arzt 8:20, 93-96

OELLERICH, M., H. HAINDL und R. HAECKEL (1978)

Die Bestimmung von Digoxin im Serum mit Enzym-
immunotest.

Internist 19, 188-190

OKITA, G.T. (1969)

Die Therapie der Herzinsuffizienz.

In: REINDELL, H. und H. ROSKAMM (Hrsg.):

Herzkrankheiten, Pathophysiologie, Diagnostik,
Therapie.

Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York

PERRIER, D., M. MAYERSOHN und F.J. MARCUS (1977)

Clinical pharmacokinetics of digitoxin.

Clin. Pharmacokin. 2, 292-311

PETERS, U. (1980a)

Klinische und pharmakologische Grundlagen für eine
kontrollierte Digitalistherapie.

Z. Kardiologie. 68, 247-261

PETERS, U. (1980 b)

Digitoxin und Chinidin.

Medica 1, 786-787

PETERS, U., T.V. HAUSAMEN und F. GROSSE-BROCKHOFF
(1974 a)

Therapie mit Digitoxin unter Kontrolle des Serum-Digitoxinspiegels.

Dtsch. Med. Wschr. 99, 1701-1707

PETERS, U., T.V. HAUSAMEN und F. GROSSE-BROCKHOFF
(1974 b)

Einfluß von Tuberculostatika auf die Pharmakokinetik von Digitoxin.

Dtsch. Med. Wschr. 2381-2386

PETERS, U., B. GRABENSEE, T.V. HAUSAMEN, W.P. FRITSCH
und F. GROSSE-BROCKHOFF (1977)

Pharmakokinetik von Digitoxin bei chronischer Niereninsuffizienz.

Dtsch. Med. Wschr. 102, 109-115

PETERS, U., T. RISLER, G. GRABENSEE, U. FALKENSTEIN
und J. KROUKOU (1980)

Interaktion von Chinidin und Digitoxin beim Menschen.

Dtsch. Med. Wschr. 105, 438-442

PETERSEN, R., H. FLASCH und H. HEINZ (1977)

Darstellung und Eigenschaften einiger Glukuronide und Sulfate von Cardenoliden und Cardenolid-Glykosiden.

Arzneimittelforschung 27, 642-649

PIPPIG, L. (1978)

Überwachung der Digitalis-Therapie.

Ärztl. Praxis 30, 1018-1023

- RIECKER, G., B. LÜDERITZ und B.E. STRANER (1975)
Chronische Herzinsuffizienz.
In: RIECKER, G. (Hrsg.): Klinische Kardiologie
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, S. 343
- REUTER, N. und F. MEYER (1976)
Wirkungen von Pentaformyl-Gitoxin (Gitoformat)
auf das Herz-Kreislaufsystem narkotisierter Katzen.
Arzneimittelforschung 26, 1201-1205
- RIETBROCK, N. (1979)
Einleitung
In: GREEF, K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffi-
zienz.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S.1-4
- RIETBROCK, N. H.F. VÖHRINGER und U. PETERS (1974)
Klinische und pharmakologische Grundlagen für eine
kontrollierte Digitalistherapie.
Z. Kardiol. 69, 247-261
- RIETBROCK, N. und J. KUHLMANN (1977)
Pharmakokinetik und klinische Aspekte der Glykosid-
therapie bei Herzinsuffizienz.
Med. Klin. 72, 435-449
- RIETBROCK, N. und R.-G. ALKEN (1979)
Digitalisintoxikation: Klinik, Therapie und
Prophylaxe.
Musik und Medizin 12, 1-10
- RIETBROCK, N. und H. KEWITZ (1980)
Wahl des Herzglykosids.
Münch. med. Wschr. 122, 775-776

ROSSOF, J.S. (1974)

Handbook of veterinary drugs.

Springer publishing company, New York, S. 173

RUPP, M. H. BRASS und D. GLÖCKLER (1981)

Problem der Glykosidtherapie bei Niereninsuffizienz.
und Urämie.

Med. Wschr. 32, 115-122

SCHAEFER, G. und P.A. van ZWIETEN (1973)

Zur Problematik einer schematischen Digitalis-
dosierung.

Dtsch. Med. Wschr. 98, 1377-1378

SCHAUMANN, W. (1973)

Die Pharmakokinetik von Digitalis-Glykosiden und
ihre Bedeutung für die Therapie.

Therapiewoche 23, 2892-2900

SCHELER, F., W. WIGGER, D. HÖFFLER und E. QUELLHORST
(1965)

Steigerung der Digitalistoxizität bei eingeschränkter
Nierenfunktion.

Dtsch. Med. Wschr. 90, 1614-1620

SCHMIDT - RIMPLER, K. (1980)

Untersuchungen zur Pharmakokinetik und zu einigen
Wirkungsparametern von β -Methyl-Digoxin beim Pferd.

Vet. med. Diss., Hannover

SCHOLZ, H., J. HACKBARTH und W. SCHMITZ (1979)

Intensität und zeitlicher Verlauf der Digitoxin-
wirkung im Vergleich zu anderen herzwirksamen Glyko-
siden am isolierten Warmblüterherzen.

In: GREEF, K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz.

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York,

S. 141-148

SCHÜREN, K.P. und N. RIETBROCK (1977)

Klinische Aspekte der Digitalisintoxikation.
Internist. Prax. 17, 581

SEIDEL, U. (1977)

Sicherheit bei der Glykosidtherapie.
Therapiewoche 27, 8628-8634

SPINELLI, J.S. und L. ENOS (1978)

Drugs in veterinary practice.
The C.V. Mosby Co., St. Louis, S. 293

STORSTEIN, L. und I. AMLIE (1979)

Pharmacokinetics and metabolism of digitoxin in
patients with chronic active hepatitis.
In: GREEF, K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S. 191-198

STROBACH, H. (1975)

Methodische Erfahrungen beim Radioimmunoassay.
In: JAHRMÄRKER, H. (Hrsg.): Digitalistherapie.
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York,
S. 48-50

STROBACH, H. (1979)

Radioimmunologische Bestimmung von Digitoxin.
In: GREEF, K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S. 5-12

VÖHRINGER, H.-F. (1979)

Metabolismus von Digitoxin.
In: GREEF, K. und N. REITBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S. 108

VÖHRINGER, H.-F. und N. RIETBROCK (1979 a)

Renale und extrarenale Elimination von Digitoxin.
In: GREEF, K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York,
S. 114-125

VÖHRINGER, H.-F. und N. RIETBROCK (1979 b)

Varianz der Digitoxinkonzentration im Plasma - eine
Analyse der bestimmenden Faktoren.
In: GREEF, K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S. 61-67

VOGEL, G., J. TEMME und J. GRUNDEI (1970)

Vergleichende Untersuchungen zum unterschiedlichen
Verhalten von Meerschweinchen, Katze und Zwerg-
schwein gegenüber Convallatoxin, Digoxin und Digi-
toxin.
Arzneimittelforschung 20, 229-233

WAGINGER, H. und D.-S. REGAL (1979)

Some new methods for detection of digitalis glyco-
side in biological material.
Wien. tierärztl. Mschr. 66, 364-370

WESTERMANN, K.W. (1975)

Langzeit-Therapie in der Kardiologie.
Herz/Kreisla. 7, 225-230

WINDORFER, A., W. PRINGSHEIM, R. GAEDECKE und G.SCHUMACHER
(1974)

Digoxin-Serumkonzentrationen und Digitalisüberdosierung
bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern.
Z. Kinderheilkd., 118, 207-212

WIRTH, D. und K. DIERNHOFER (2950)

Lehrbuch der inneren Krankheiten der Haustiere.

2. Aufl.

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, S. 283

WITHERING, W. (1785)

An account of the foxglove and some of its medical
uses: with practical remarks on dropsy and other
diseases.

London, 1785

Neudruck und Übersetzung von

Boehringer u. Söhne GmbH, Mannheim (1963)

ZILLY, W. (1979)

Digitoxin bei akuter und chronischer Leberinsuffi-
zienz.

In: GREEF, K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitoxin
als Alternative in der Therapie der Herzinsuffizienz.

F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart New York, S. 199-212

ZILLY, W. (1981)

In: KOCHSIEK, K. und N. RIETBROCK (Hrsg.): Digitalis-
therapie bei Herzinsuffizienz.

Ref. internat. Symp., Taormina, 1980

Urban u. Schwarzenberg-Verlag, München

LEBENS LAUF

Am 31.7.1952 wurde ich, Alfons Burkhart Weißmüller, als Sohn des prakt. Arztes, Dr. Alfons Weißmüller und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Wirsching, in Haag, Landkreis Mühldorf, geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich in Haag die Volksschule.

Danach trat ich in das Gymnasium in Wasserburg am Inn ein, von dem aus ich 1969 in das Landschulheim Schloß Ising überwechselte.

1971 kehrte ich nach Wasserburg zurück und legte dort 1973 das Abitur ab.

Im selben Jahr begann ich mit dem Studium der Tiermedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München, das ich im November 1978 mit bestandener Tierärztlicher Prüfung abschloß.

Seit dieser Zeit bin ich als Assistenzarzt in einer tierärztlichen Praxis in Prien/Chiemsee tätig.

Mit der vorliegenden Arbeit beschäftige ich mich seit Frühjahr 1980.

Herrn Prof. Dr. G. Dirksen und Herrn Prof. Dr. H. F. Benthe danke ich ganz besonders für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Weiter danke ich Herrn Dr. D. Schillinger und Herrn W. Elwers für die mir stets gewährte wertvolle Hilfe im Verlauf meiner Arbeit.

Dank schulde ich ferner allen Assistenten, Angestellten und Arbeitern der II. Medizinischen Tierklinik der Universität München und des Pharmakologischen Institutes der Universität Hamburg für ihre freundliche und bereitwillige Hilfe bei meinen Untersuchungen.

